

# Impact de la combinaison « bévacizumab/erlotinib » dans des modèles de xénogreffes de cancers bronchiques EGFR mutés avec mutation T790M ou amplification de MET

Éric Dansin, Géraldine Lauridant

Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France

[e-dansin@o-lambret.fr](mailto:e-dansin@o-lambret.fr)

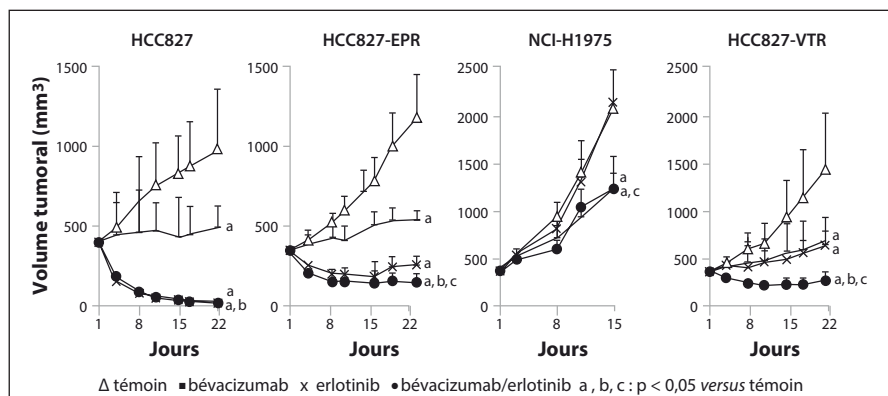
• Furugaki K *et al.* Impact of bevacizumab in combination with erlotinib on EGFR-mutated non-small cell lung cancer xenograft models with T790M mutation or MET amplification. *Int J Cancer* 2016 ; 138 : 1024-32.

**La combinaison d'un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du récepteur EGF (EGFR) et du bévacizumab s'avère particulièrement efficace en traitement de première intention du CBNPC non épidermoïde métastatique EGFR muté. La publication de Furugaki *et al.* apporte des éléments précliniques en démontrant, sur des modèles de xénogreffes avec différentes mutations EGFR, une synergie entre erlotinib et bévacizumab.**

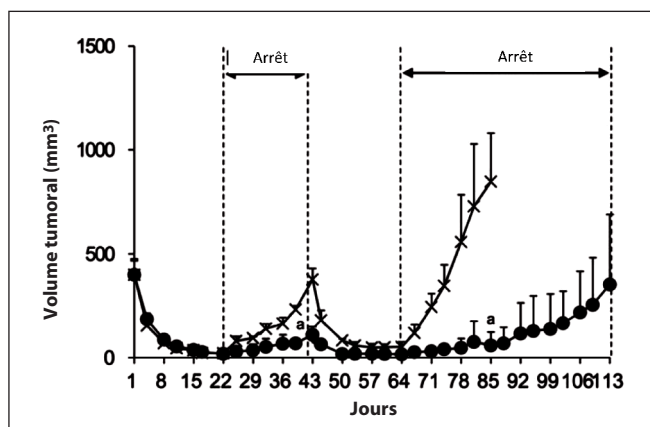
Des résultats très encourageants viennent d'être publiés ; ils concernent l'association bévacizumab et inhibiteurs de tyrosine kinases de l'EGFR, en 1<sup>re</sup> ligne de traitement, dans le cancer bronchique (CB) non épidermoïde métastatique avec présence de mutations EGFR activatrices [1, 2]. Seto *et al.* ont comparé l'efficacité de l'erlotinib seul (bras E, n = 77) *versus* erlotinib + bévacizumab (bras EB, n = 77).

Les auteurs ont observé un bénéfice statistiquement significatif en faveur de l'association en termes de survie sans progression (bras E : 9,7 mois vs bras EB : 16,0 mois, p = 0,0015) [1].

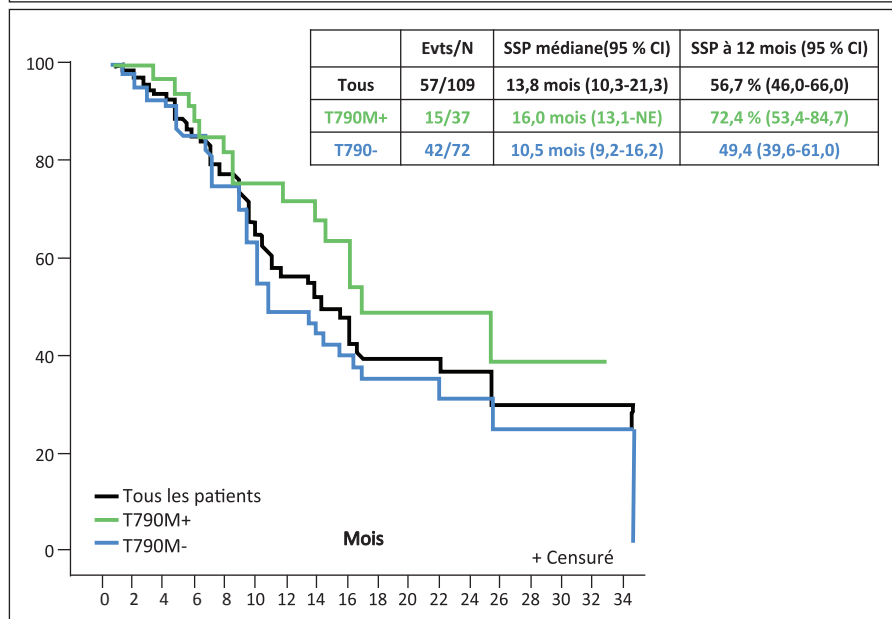
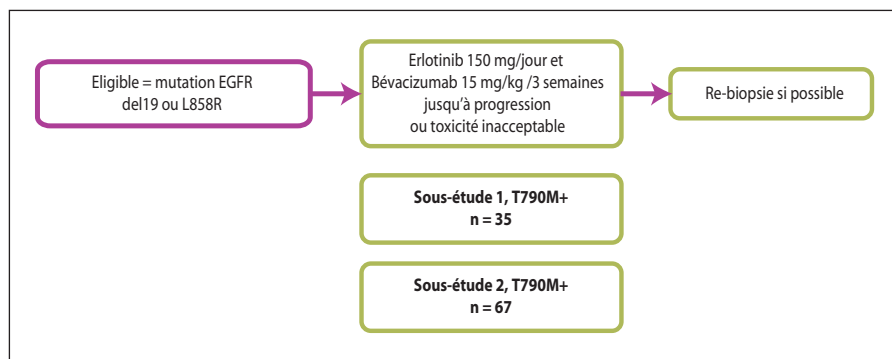
Furugaki *et al.* ont évalué les effets de l'association erlotinib+bévacizumab dans 4 modèles de xénogreffes sur des souris de lignées EGFR mutées dont 3 porteuses de mutations de résistance à l'erlotinib [3]. Dans la lignée HCC827 (délétion de l'exon 19) il n'y avait pas de différence d'inhibition de la prolifération tumorale sous erlotinib ou erlotinib+bévacizumab. Pour les lignées HCC827-EPR (délétion de l'exon 19 et mutation T790M) et HCC827-vTR (délétion de l'exon 19 et amplification de MET), l'association erlotinib+bévacizumab s'est



**Figure 1.** Résultats de l'association erlotinib+bévacizumab. Xénogreffes murines traitées par solution témoin ( $\Delta$ ), bévacizumab (\*), erlotinib (x), bévacizumab+erlotinib (•) a, b, c : p < 0,05 *versus* témoin.



**Figure 2.** Effets de l'arrêt du traitement et du retraitement par l'association erlotinib+bévacizumab. Xénogreffes murines traitées par erlotinib (x) ou bévacizumab/erlotinib (•) a : p < 0,05 *versus* erlotinib.



**Figure 3.** Essai BELIEF : survie sans progression en fonction de la mutation T790M. ESMO 2015, Stahel RA *et al.* Abs 3BA.

montrée significativement plus efficace que l'erlotinib seul. Pour la lignée NCI-H1975 (mutation L858R et mutation T790M), les résultats obtenus sous erlotinib+bévécizumab ont été comparables à ceux observés sous bévacizumab seul (figure 1).

Selon les auteurs, ces résultats montrent la capacité du bévacizumab à renforcer l'activité antitumorale de l'erlotinib en cas de mutation T790M ou d'amplification de MET. Les auteurs ont également étudié les conséquences d'un arrêt des traitements sur la croissance tumorale. De façon logique, l'arrêt des

traitements a entraîné une reprise tumorale ; celle-ci s'est révélée plus marquée sous erlotinib que sous erlotinib+bévécizumab (figure 2). Même si la démonstration d'une efficacité de l'association erlotinib+bévécizumab indépendante du type de mutation activatrice n'est pas clairement établie par cette étude, ces données précliniques sont très intéressantes dans le cadre de la question des interactions entre les voies de signalisation de l'EGFR et celles de l'angiogenèse. Elles complètent et confirment celles déjà rapportées par d'autres auteurs [4, 5]. Par ailleurs, les résultats préli-

minaires de l'essai de phase II BELIEF évaluant erlotinib+bévécizumab dans les cancers bronchiques ayant une mutation activatrice de l'EGFR associée ou non à une mutation T790M, avant tout traitement anti-EGFR, apportent aussi des éléments d'efficacité de la combinaison erlotinib+bévécizumab dans ces situations [6]. Ces données précliniques et cliniques ouvrent aussi de nouvelles questions comme celle, par exemple, du maintien, lors de la progression, du bévacizumab en association cette fois avec les inhibiteurs d'EGFR de 3<sup>e</sup> génération.

**Liens d'intérêts :** E. Dansin : participation à des boards Roche. G. Lauridant déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Seto T, *et al.* *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1236-44.
2. Ichihara E, *et al.* *J Thorac Oncol* 2015 ; 10 : 486-91.
3. Furugaki K, *et al.* *Int J Cancer* 2015 : sous presse.
4. Naumov GN, *et al.* *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 3484-94.
5. Li H, *et al.* *Cancer Chemother Pharmacol* 2014 ; 74 : 1297-305.
6. Stahel RA, *et al.* ESMO 2015 : abst 3BA.