

Revue de la littérature sur les combinaisons « bévacicumab et taxanes » versus « bévacicumab et protocoles sans taxanes » dans le cancer bronchique non épidermoïde métastatique

Éric Dansin, Diane Pannier

Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France
e-dansin@o-lambret.fr

• Behera M *et al.* Bepvacizumab in combination with taxane versus non-taxane containing regimens for advanced/metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2015 ; 10 : 1142-7.

La chimiothérapie de 1^{re} ligne des CBNPC non épidermoïdes associe, de façon préférentielle, un sel de platine, un autre agent cytotoxique et bévacicumab si les critères d'éligibilité à cet anti-angiogénique sont réunis. La composition précise de ces combinaisons (cis ou carboplatine ? taxane ou autre ?) fait toutefois encore débat sur des données *in vitro* et/ou des résultats cliniques. Dans ce contexte, cette revue de la littérature sur les combinaisons « bévacicumab et taxanes » versus « bévacicumab et protocoles sans taxanes » peut retenir l'attention.

L'intérêt du bévacicumab est établi dans la prise en charge du cancer bronchique (CB) non épidermoïde métastatique, en termes de réponse et/ou de survie. Cet intérêt est démontré en situation de 1^{re} ligne, en maintenance, en cas de métastases cérébrales et, plus récemment, en association avec les inhibiteurs de tyrosine kinases de l'EGFR en présence de mutations activatrices [1-5]. Une bonne tolérance du bévacicumab a également été montrée grâce aux essais de phase IV incluant plusieurs milliers de patients [6]. Cependant la question concernant le type d'agent cytotoxique à associer au bévacicumab pour obtenir une combinaison optimale reste posée. Deux éléments contribuent à ce questionnement :

- d'une part, des travaux précliniques qui ont montré l'impact du type de chimiothérapie sur les propriétés anti-angiogéniques du bévacicumab et sa possible synergie préférentielle avec les taxanes [7, 8] ;
- d'autre part, les résultats cliniques du bévacicumab associé à la chimiothérapie

qui ont été obtenus à partir de combinaisons hétérogènes de cytotoxiques

Dans ce contexte, Behera *et al.* proposent une revue de la littérature sur les combinaisons « bévacicumab et taxanes » versus « bévacicumab et protocoles sans taxanes » dans le traitement de 1^{re} ligne du CB non épidermoïde métastatique [9]. Les auteurs ont retenu 29 études prospectives rando-

misées ou non, publiées entre 2005 et 2015, avec un effectif global de 5 890 patients (2 767 dans le groupe taxanes (Tax +) et 3 123 dans le groupe sans taxanes (Tax -). Les caractéristiques cliniques (âge, sexe, histologie, stade, PS) étaient comparables dans les 2 groupes (*tableau 1*). Les auteurs ont conclu à une absence de différence significative entre les 2 groupes en termes de survie globale (Tax + : 14,4 vs.

Tableau 1. Revue « bévacicumab et taxanes » vs « bévacicumab et protocoles sans taxanes ». Caractéristiques patients.

Groupe	Béva + Taxanes TAX +	Béva sans Taxanes TAX -
Composition des combinaisons	(paclitaxel ou docetaxel) + (carbo ou cis platine)	(gemcitabine ou pemetrexed ou vinorelbine) + (carbo ou cis platine)
N	2 767	3 123
Âge (médian)	62,8	61,2
Homme (%)	57 %	58 %
Adénocarcinomes (%)	83 %	83 %
Stade IV (%)	87 %	82 %
PS 0/1 (%)	45 %/55 %	41 %/59 %

Lu pour vous

Tax - : 13,7 mois, $p = 0,5$), survie sans progression (Tax + : 6,93 vs. Tax - : 6,99 mois, $p = 0,61$) ou taux de réponse (Tax + : 41 % vs. Tax - : 39 %, $p = 0,65$) (tableau 2). L'impact de la gemcitabine était aussi analysé dans cette revue. La gemcitabine était pré-

sente dans 51 % des études du groupe sans taxanes avec, dans ces combinaisons, un taux de réponse inférieur à celui observé avec les associations à base de taxanes (Tax + : 41 % vs. gemcitabine : 29 %, $p = 0,06$). Il n'y avait, par ailleurs, pas de différence significative

entre les taux de réponse constatés avec les combinaisons à base de taxanes et celles à base de pémétrexed (Tax + : 41 % vs. pémétrexed : 45 %, $p = 0,5$).

Le taux de réponse aux associations à base de pémétrexed apparaissait toutefois significativement supérieur à celui obtenu sous gemcitabine (pémétrexed : 45 % vs. gemcitabine : 29 %, $p = 0,03$) (tableau 3) [9]. Ce résultat conforte les données déjà rapportées sur l'infériorité de la gemcitabine par rapport au pémétrexed en cas d'histologie non épidermoïde. En ce qui concerne les toxicités sévères (grade 3-5), les auteurs n'ont pas observé de différence significative entre les 2 groupes (tableau 4).

Ces résultats ne remettent donc pas en cause les protocoles actuellement utilisés en pratique courante, associant soit paclitaxel soit pémétrexed ou vinorelbine au bévacizumab. À souligner aussi que les études retenues dans cette revue incluaient toujours, en phase initiale au moins, carboplatine ou cisplatine. Dans la publication de Behera *et al.* cette problématique du type de sel de platine n'était pas prise en compte. De là à penser que le débat reste ouvert...

Liens d'intérêts : E. Dansin : Board Roche, Lilly, AstraZeneca. D. Pannier déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Soria JC, *et al.* *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 20-30.
2. Barlesi F, *et al.* *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 1044-52.
3. Besse B, *et al.* *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 1896-903.
4. Seto T, *et al.* *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1236-44.
5. Ichihara E, *et al.* *J Thorac Oncol* 2015 ; 10 : 486-91.
6. Dansin. *VEGF Actu* n° 38, avril 2015.
7. Shaked Y, *et al.* *Cancer Cell* 2008 ; 14 : 263-73.
8. Alishevitz D, *et al.* *Mol Cancer Ther* 2014 ; 13 : 202-13.
9. Behera M, *et al.* *J Thorac Oncol* 2015 ; 10 : 1142-7.

Tableau 2. Revue « bevacizumab et taxanes » vs « bevacizumab et protocoles sans taxanes ». Résultats.

Groupe	Beva + Taxanes TAX +	Beva sans Taxanes TAX -	P
Survie globale (médiane, mois)	14,4	13,7	0,5
Survie sans progression (médiane, mois)	6,93	6,99	0,61
Taux de réponse (%)	41%	39 %	0,65

Tableau 3: Revue « bévacizumab et taxanes » vs. « bévacizumab et protocoles sans taxanes ». Résultats selon la chimiothérapie.

Groupe N = 823	Beva + Taxanes TAX +	Beva sans Taxanes TAX - avec Pémétrexed	P
Survie globale (médiane, mois)	14,4	13,2	0,5
Survie sans progression (médiane, mois)	6,93	6,6	0,40
Taux de réponse (%)	41%	45 %	0,5
Groupe N = 743	Beva + Taxanes TAX +	Beva sans Taxanes TAX - avec Gemcitabine	P
Survie globale (médiane, mois)	14,4	13,4	0,66
Survie sans progression (médiane, mois)	6,93	6,73	0,59
Taux de réponse (%)	41 %	29 %	0,06

Tableau 4. Revue « bévacizumab et taxanes » vs « bévacizumab et protocoles sans taxanes ». Toxicités.

Groupe	Béva + Taxanes TAX +	Béva sans Taxanes TAX - avec Pemetrexed	P
Toxicités grade 3-5	59 %	69 %	0,10
Neutropénie (tous grades)	36 %	27 %	0,26