

# Traitements anti-angiogéniques (TAA) d'entretien en oncologie : de quoi parle-t-on et où en sommes-nous ?

Joseph Gligorov, Sandrine Richard, Jean-Pierre Lotz

Service d'oncologie médicale, Institut universitaire de cancérologie, APHP Tenon, Paris VI, France

<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

## Traitement d'entretien en cancérologie : de quoi parle-t-on ?

Une relative confusion règne autour de la définition du traitement de maintenance en cancérologie et ceci pour plusieurs raisons :

- tout d'abord, « maintenance » n'est ni plus ni moins qu'un anglicisme et le terme approprié en français est « entretien » ;
- ensuite, le concept de la prolongation d'un traitement anticancéreux après obtention d'une réponse tumorale avec un premier traitement est un héritage de nos collègues hématologues. Les principes généraux de la prise en charge des leucémies aiguës reposent encore de nos jours sur un traitement en deux étapes comportant une phase initiale d'induction visant à obtenir une rémission complète, clinique et biologique, suivie d'une phase d'entretien visant à prévenir toute rechute ;
- enfin, toujours en hématologie (comme dans le cas du myélome multiple) peut venir s'intercaler entre le traitement d'induction et le traitement d'entretien un traitement de consolidation, souvent plus intensif que celui d'induction, visant à augmenter les chances d'obtenir une rémission complète avant le traitement d'entretien. Il est nécessaire d'ajouter à ces premières définitions, notamment dans le cas de tumeurs solides, deux notions importantes :

- certains protocoles consistent à initier un traitement d'entretien après obtention, à la phase d'induction, d'un contrôle partiel de la maladie sans donc nécessairement parvenir à une réponse complète ;
- les médicaments utilisés à la phase d'entretien peuvent être différents de ceux utilisés à la phase d'induction.

La définition du traitement d'entretien devient donc plus complexe ; elle s'écarte de son sens premier « hématologique » et couvre un large spectre de stratégies en cancérologie des tumeurs solides. On appellera donc « traitement d'entretien » :

- d'une part, un traitement visant à prévenir une rechute et pouvant s'assimiler à

un traitement « adjuvant » lorsque l'induction permet d'obtenir une réponse complète et que le traitement d'entretien est limité dans sa durée ;

- à l'opposé, un traitement ayant pour objectif de retarder une progression et pouvant être assimilé à une ligne de traitement ultérieure anticipé lorsque le traitement d'entretien diffère de celui d'induction ;
- entre les deux, un traitement qui, s'il comporte une partie du traitement d'induction, vise à maintenir l'acquis de celui-ci en retardant la progression tout en réduisant sa toxicité.

Enfin et pour rendre ces notions encore plus complexes, il est nécessaire d'évoquer en situation métastatique de certains cancers solides, la possibilité après un traitement d'induction d'arrêter tout traitement et de reprendre après une période plus ou moins longue le même traitement. Il s'agit des stratégies de type « stop & go ». Cette relative complexité explique que le *National Cancer Institute* (NCI) aux États-Unis a essayé de clarifier la définition des différentes possibilités de *maintenance* (entretien donc en français) [1]. Il s'agit d'un traitement aidant à contrôler le cancer après sa disparition ou sa diminution, faisant suite au traitement initial. Ses objectifs sont de prolonger la survie et/ou de maintenir la qualité de vie. Le NCI distingue deux types principaux de traitements de *maintenance* :

- la « *continuation maintenance* » ou *traitement d'entretien de continuité*, où l'un des médicaments administrés dans la première ligne est poursuivi après stabilisation ou réponse objective de la maladie ;
- la « *switch maintenance* », ou *traitement de seconde ligne anticipée* correspond, après l'obtention d'une réponse objective ou une stabilisation, à l'introduction anticipée d'un nouveau médicament ne faisant pas partie de la première ligne de traitement.

Plusieurs essais en cours ou dont les résultats ont été présentés portent sur l'intérêt d'un traitement d'entretien par un anti-angiogénique dans différents types de cancer. Nous distinguerons donc les diffé-

rentes situations en fonction des définitions sus-jacentes.

## Traitements anti-angiogéniques d'entretien en situation de rémission complète

Il s'agit essentiellement des essais en hématologie ou des essais en situation non métastatique des tumeurs solides.

### Myélome multiple

Dans le domaine de l'hématologie, les essais ont porté sur le myélome multiple (MM) et le traitement utilisé a été le lenalidomide, dont les mécanismes d'action sont triples : induction de l'apoptose tumorale de façon directe ou indirecte *via* l'inhibition du support des cellules stromales médullaires osseuses, effet anti-ostéoclastogénique et effet anti-angiogénique. Deux essais positifs ont récemment été publiés [2, 3] concluant à l'efficacité de ce traitement en maintenance ; il est cependant difficile de faire la part de l'effet anti-angiogénique par rapport aux autres effets dans les traitements d'entretien :

- l'essai de l'Interroupe Français du Myélome a inclus 614 patients ayant eu, après un traitement d'induction, un traitement de consolidation avec autogreffe de cellules souches [2]. Les 2/3 tiers de cette population étaient en rémission complète ou en excellente réponse et les autres avaient une maladie en réponse partielle ou stable. La totalité de cette population a reçu un traitement d'entretien par lenalidomide ou un placebo jusqu'à progression. Le traitement d'entretien par lenalidomide permet de doubler la survie sans progression (41 mois vs. 23 mois ;  $p < 0,001$ ), quel que soit le niveau de réponse initial et n'a pas d'effet sur la survie globale avec un recul médian de 4 ans ;

- l'essai nord-américain a inclus 460 patients ayant eu, après un traitement d'induction, un traitement de consolidation avec autogreffe de cellules souches [3]. Le tiers de cette population était en

rémission complète et le reste avait une maladie en réponse partielle ou stable. La totalité de cette population a été randomisée 100 jours après le traitement de consolidation entre un traitement d'entretien par lenalidomide ou par un placebo jusqu'à progression. À la première analyse intérimaire prévue, la procédure aveugle fut levée car il y avait deux fois plus de progression dans le bras placebo (44 %) que dans le bras actif (20 %) ; finalement, environ 2/3 des patients du bras placebo ont reçu du lenalidomide. Avec un recul de 34 mois, le lenalidomide améliore la médiane de survie sans progression (46 mois vs. 27 mois ;  $p < 0,001$ ) et réduit la mortalité (15 % vs. 23 % ;  $p = 0,03$ ). L'analyse des résultats en fonction du statut de réponse complète ou non à l'initiation montre des résultats plus convaincants pour la population qui n'était pas en réponse complète à l'introduction du lenalidomide, même si l'essai manque de puissance statistique pour conclure.

Un traitement d'entretien par lenalidomide jusqu'à progression, après induction et consolidation, chez des patients traités pour un myélome multiple améliore la survie. Il reste toutefois un doute quand au mécanisme précis de cet effet et la place qu'y tient l'anti-angiogénèse.

## Cancers colorectaux

Trois essais [4-6] en situation adjuvante du cancer colorectal (CCR) ont comparé une chimiothérapie à cette même chimiothérapie associée à un traitement anti-angiogénique (bevacizumab) poursuivi en entretien pour une durée de un an. Les trois essais ont terminé leur recrutement et deux d'entre eux ont été analysés [4, 5]. L'essai NSABP C-08 portait sur 2 672 patients et l'essai AVANT sur 3 451 patients ; les deux ont inclus des cancers de stade II ou III opérés carcinologiquement. La chimiothérapie associait dans les deux essais l'oxaliplatine à du 5-FU ou de la capécitabine. Les deux essais n'ont montré aucun impact du traitement d'entretien par bevacizumab dans cette situation.

L'essai QUASAR 2, dont les résultats sont attendus, a inclus 2 240 patients de stade II-III et la chimiothérapie utilisée est de la capécitabine.

Il n'y a donc à ce jour pas d'indication à un traitement d'entretien par un agent anti-angiogénique en situation adjuvante dans le CCR. Il n'y a d'ailleurs pas d'autres essais en cours dans cette situation. Malgré sa dénomination d'essai « adjuvant », l'essai de phase II randomisé BrUOG C261, compare chez des patients en rémission complète après chirurgie de métasta-

ses d'un CCR un traitement d'entretien jusqu'à progression par ziv-aflibercept (VEGF-Trap) à l'absence de traitement. Il est possible que cette situation de maladie métastatique en rémission complète se prête plus à la démonstration de l'impact d'un traitement d'entretien par un médicament anti-angiogénique comme cela est le cas en situation métastatique, ce que nous verrons plus loin.

## Cancers de l'ovaire

Il n'existe pas pour les cancers de l'ovaire (CO) de véritable situation adjuvante ; toutefois il est admis qu'après chirurgie initiale, un traitement complémentaire par chimiothérapie (paclitaxel-carboplatine) diminue le risque de rechute et améliore la survie. Deux essais ont donc exploré la place d'un traitement d'entretien par bevacizumab dans cette situation [6, 7] :

- l'essai ICON 7 [6], porte sur des CO de stade FIGO I-IIA à haut risque ou à tout stade FIGO IIB-IV. La randomisation a porté chez 1 528 patientes. Les patientes du bras contrôle recevaient 6 cycles d'une association paclitaxel-carboplatine et celles du bras expérimental 6 cycles de la même chimiothérapie associée au bevacizumab poursuivi en entretien seul pendant 12 cycles ou jusqu'à progression. Avec un recul de 42 mois, la survie médiane sans progression ou décès était significativement améliorée dans le bras avec bevacizumab (24,1 mois vs. 22,4 mois ;  $p = 0,04$ ). Les données ne sont pas encore assez matures pour une conclusion définitive en termes de survie globale, mais il existe une tendance à l'amélioration par le bevacizumab qui devient significative chez les patientes à haut risque de récurrence n'ayant notamment pas eu de chirurgie complète (survie médiane de 36,6 mois vs. 28,8 mois ;  $p = 0,002$ ) ;

- l'essai GOG-218 [7], a porté sur 1 873 patientes opérées d'un CO avec reliquat macroscopique, randomisées entre 3 bras de traitement comportant tous une chimiothérapie standard (paclitaxel-carboplatine) associant pour deux des bras le bevacizumab qui a été poursuivi en entretien pendant 10 mois environ pour un seul de ces deux bras. Avec un recul de 17,4 mois, la survie médiane sans progression ou la survenue d'un décès étaient significativement améliorées dans le bras avec bevacizumab prolongé vs. bevacizumab concomitant sans entretien ou chimiothérapie seule (14,1 mois vs. 11,2 mois vs. 10,3 mois ;  $p < 0,001$ ). L'analyse portant sur la récurrence incluant l'ascension du CA-125 retrouve des résultats similaires (18 mois dans le bras entretien vs. 12 mois dans le bras chimiothérapie seule ;  $p < 0,001$ ). Il n'a

pourtant pas été retrouvé de bénéfice en termes de survie.

Les résultats de ces deux essais valident l'impact positif sur la survie sans progression d'un traitement d'entretien par bevacizumab après chirurgie initiale ; dans cette situation, les résultats sont encore plus convaincants lorsqu'il existe potentiellement un résidu tumoral après la chirurgie initiale. Par ailleurs, il semble que le bénéfice du traitement d'entretien sur la survie sans progression s'estompe à l'arrêt du bevacizumab. L'essai BOOST (AG0-OVAR17) évalue la durée du traitement d'entretien par bevacizumab après la chimiothérapie (16 cycles vs. 38 cycles administrés toutes les trois semaines). Enfin d'autres traitements anti-angiogéniques sont à l'étude en situation adjuvante, avec notamment un essai portant sur près de 900 patientes opérées d'un CO de stade II-IV et ayant reçu, après une chirurgie optimale, au minimum 5 cycles de paclitaxel-carboplatine sans progression. Cet essai compare un traitement d'entretien par pazopanib à l'absence de tout traitement.

## Cancers du sein

Trois essais de phase III en situation adjuvante sont actuellement fermés au recrutement ; ils ont comparé un traitement standard au même traitement associé au bevacizumab poursuivi en entretien sur une durée totale de 1 an dans le cancer du sein (CS). Il s'agit de l'essai BEATRICE portant sur les CS triple négatifs pour lequel un communiqué de presse a annoncé que l'objectif principal n'était pas atteint, l'essai BETH portant sur les CS HER2 positifs et l'essai E5103 portant sur les CS non HER2 et RH positifs.

## Cancers bronchiques

Plusieurs essais explorent l'impact du traitement adjuvant d'un traitement anti-angiogénique dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). On retiendra deux études avec des concepts différents :

- l'étude IFCT-0703 de phase II/III évaluant l'effet du pazopanib en situation adjuvante après chirurgie pendant 6 mois contre placebo chez des patients atteints d'un CBNPC de stade I ;

- l'étude E1505 de phase III comparant, chez les patients opérés d'un CBNPC de stade IB à IIIA, une chimiothérapie à base de platine à la même chimiothérapie associée au bevacizumab qui sera poursuivie seule après un maximum de 4 cycles de chimiothérapie pour une durée totale de traitement de un an. Ce second essai est donc un traitement d'entretien après chimiothérapie adjuvante.

Nous avons donc vu qu'en situation « adjuvante », certains essais ont validé le concept de traitement d'entretien anti-angiogénique comme dans le myélome multiple ou le cancer de l'ovaire. Dans tous ces essais, une partie ou la totalité de l'effectif conservait une maladie résiduelle certaine. En revanche, dans tous les essais ayant inclus une population considérée comme potentiellement guérie après la chirurgie, comme pour le cancer colorectal ou le cancer du sein, aucun impact d'un traitement anti-angiogénique adjuvant d'entretien n'a pu être démontré à ce jour.

### Traitements anti-angiogéniques d'entretien en l'absence de rémission complète

En situation de non-rémission ou métastatique, l'impact d'un traitement d'entretien ayant pour cible l'angiogénèse est d'autant plus important que la probabilité de cibler le « switch » angiogénique est plus importante, et que, tout au long du processus métastatique, des facteurs pro-angiogéniques sont présents. Plusieurs études ont porté sur l'impact des traitements anti-angiogéniques d'entretien dans cette situation et dans divers cancers.

#### Myélome multiple

L'essai MM-015 a comparé, dans une population âgée de plus de 65 ans après un traitement d'induction par prednisone-melfalan (avec ou sans lenalidomide) pendant 9 cycles, un traitement d'entretien par lenalidomide à un placebo [8]. Avec un recul de 30 mois, le traitement d'entretien par lenalidomide double la survie sans progression et ceci quel que soit le traitement d'induction et malgré une augmentation du taux de réponse statistiquement significative lorsque le traitement d'induction a comporté du lenalidomide. Cet essai valide donc l'intérêt d'un « traitement d'entretien de continuité » mais également d'un « traitement de seconde ligne anticipée » dans le MM du sujet de plus de 65 ans.

#### Cancers colorectaux

La comparaison indirecte des premières publications portant sur les études associant le bevacizumab à la chimiothérapie donne déjà une indication de l'importance du maintien de ce traitement dans le CCR métastatique. L'étude AVF2107g [9] comparait, chez 813 patients atteints d'un CCR métastatique, un traitement par 5-FU-irinotecan au même traitement associé au bevacizumab maintenu jusqu'à progression après la chimiothérapie si celle-ci était arrêtée pour toxicité. L'étude

NO16996 [10] a comparé en première ligne du CCR métastatique une chimiothérapie associant 5-FU-oxaliplatine au même traitement associé au bevacizumab, cette fois-ci beaucoup plus souvent arrêté en même temps que la chimiothérapie en cas de toxicité de celle-ci. Même si les deux études permettent de conclure à un impact du bevacizumab sur la survie sans progression, cette amélioration est plus importante dans la première étude (HR = 0,54 ;  $p < 0,001$ ) indirectement comparée à la seconde (HR = 0,83 ;  $p = 0,023$ ). Une seconde analyse de l'étude NO16966 [10] prenant en compte les patients ayant poursuivi le traitement par bevacizumab sans chimiothérapie conclut à une amélioration plus importante de la survie sans progression (HR = 0,63 ;  $p < 0,001$ ). Deux essais prospectifs posent la question du « traitement d'entretien de continuité » et leurs résultats sont attendus prochainement :

- l'essai CAIRO-3 compare après un traitement initial XELOX-bevacizumab un traitement d'entretien par bevacizumab-capécitabine ou pas de traitement ;

- l'essai AIO 0207 à trois bras compare deux stratégies de « traitement d'entretien de continuité » (bevacizumab seul ou bevacizumab-capécitabine) à l'absence de traitement d'entretien, après un traitement initial XELOX (ou FOLFOX)-bevacizumab.

Plusieurs essais posent la question de la stratégie optimale de ce traitement d'entretien :

- l'essai MACRO [11] compare, en première ligne du CCR métastatique, un traitement XELOX-bevacizumab jusqu'à progression à ce même traitement pendant 6 cycles suivi d'un « traitement d'entretien de continuité » par bevacizumab seul jusqu'à progression. Près de 500 patients ont été inclus dans cet essai de non-infériorité et aucune différence de survie sans progression statistiquement significative n'est retrouvée, même si l'on ne peut conclure à l'équivalence ;

- l'essai DREAM [12] a, quant à lui, comparé deux stratégies d'entretien : un « traitement d'entretien de continuité » (bevacizumab) et un « traitement de seconde ligne anticipée » (bevacizumab-erlotinib), après un traitement initial associant une chimiothérapie contenant du bevacizumab. La seconde stratégie semble supérieure sur la survie sans progression (5,7 mois vs. 4,6 mois ;  $p = 0,005$ ).

Par ailleurs, au vu des résultats des essais d'entretien, se pose la question de la poursuite du traitement anti-angiogénique associé à des lignes ultérieures de traitement. Deux études rétrospectives ont analysé

l'impact de la poursuite d'un traitement par bevacizumab après la progression à une première ligne de TAA ; il s'agit des études rétrospectives observationnelles BRITE [13] et ARIES [14]. Ces deux études font état d'une survie environ deux fois plus longue chez les patients recevant des lignes ultérieures de traitement comportant du bevacizumab que chez ceux qui ne reçoivent plus de bevacizumab. Les résultats de ces analyses rétrospectives, avec de possibles biais d'analyse, ont été confirmés dans l'essai prospectif TML [15] qui a comparé la poursuite du bevacizumab avec les lignes ultérieures de traitement dans le CCR métastatique à l'arrêt du bevacizumab après progression à la première ligne. Plus de 800 patients ont été inclus et les résultats sont en faveur d'une amélioration statistiquement significative de la survie globale dans le bras où le bevacizumab est poursuivi au-delà de la première ligne de chimiothérapie (11,2 mois vs. 9,8 mois ;  $p = 0,0211$ ). Ces résultats sont donc en faveur d'un traitement d'entretien avec bevacizumab en situation métastatique, maintenu lors de la progression du fait de sa synergie avec les traitements ultérieurs.

#### Cancers de l'ovaire

Le CO est une des tumeurs solides pour laquelle différents TAA en monothérapie comme le bevacizumab [16] ou le pazopanib [17] permettent d'obtenir des réponses. Il existe donc un rationnel à l'exploration de la place d'un TAA comme traitement « d'entretien de continuité ». L'étude OCEAN [18] a comparé en seconde ligne de traitement chez 484 patientes porteuses de CO platine-sensible une chimiothérapie par gemcitabine-carboplatine pendant 6 à 10 cycles à la même chimiothérapie associée au bevacizumab poursuivi seul comme « traitement d'entretien de continuité » jusqu'à progression. Les résultats démontrent une amélioration statistiquement significative du taux de réponse (78,5 % vs. 57,4 % ;  $p < 0,001$ ) et de la survie sans progression (12,4 mois vs. 8,4 mois ;  $p < 0,0001$ ). Il est donc clair que, dans le CO, lorsqu'il existe une maladie métastatique un traitement « d'entretien de continuité » par bevacizumab augmente la durée de contrôle de la maladie.

#### Cancers du sein

Les traitements de maintenance sont habituellement utilisés dans le CS, traitements antihormonaux ou traitements antiHER2, sans niveau de preuve formelle démontrée. Plusieurs essais comportant des TAA ont porté sur le CS métastatique. Dans l'étude E2100 [16] comparant le pacli-



taxel hebdomadaire au même traitement associé au bevacizumab, 96 patientes du bras expérimental ont poursuivi l'un des deux traitements seul comme un traitement « d'entretien de continuité » (73 le bevacizumab et 23 le paclitaxel, avec respectivement des durées de vie sans progression avec ce traitement seul de 5,6 mois et 1,8 mois). Les essais posant la question de l'entretien par un TAA (en l'occurrence le bevacizumab) sont en cours :

- l'étude IMELDA [19], dont on attend les résultats d'efficacité en 2013, compare après 3 à 6 cycles d'une chimiothérapie associant le docetaxel au bevacizumab, un « traitement d'entretien de continuité » par bevacizumab seul à un traitement de « seconde ligne anticipée » par l'association capécitabine-bevacizumab ;

- l'étude TANIA [20] quant à elle pose dans le CS la même question que l'étude TML dans le CCR.

## Cancers bronchiques

De nombreux essais ont exploré la place des TAA en association avec la chimiothérapie dans le traitement des CBNPC. Parmi eux quatre essais [21-24] dont les résultats sont disponibles ont exploré la place et les modalités d'un traitement d'entretien avec le bevacizumab.

Deux essais ont permis de répondre à la question d'un traitement « d'entretien de continuité » par bevacizumab après chimiothérapie :

- l'essai ECOG 4599 [21] est un essai de phase III ayant comparé, chez 878 patients atteints de CBNPC de stade IIIB-IV, l'association paclitaxel-carboplatine pendant 6 cycles au même traitement en y ajoutant le bevacizumab dès le début. Le bevacizumab était poursuivi seul jusqu'à progression comme traitement « d'entretien de continuité » après les 6 cycles initiaux de chimiothérapie. L'adjonction de bevacizumab améliore la survie globale (12,3 mois vs. 10,3 mois ;  $p = 0,003$ ), mais également la survie sans progression (6,2 mois vs. 4,5 mois ;  $p < 0,001$ ) et le taux de réponse à la phase initiale du traitement (35 % vs. 15 % ;  $p < 0,001$ ) ;

- l'essai AVAIL [22] est le second essai de phase III ayant comparé chez 1 043 patients atteints de CBNPC au stade IIIB-IV trois bras de traitement comportant tous une association gemcitabine-cisplatine pendant 6 cycles, associée soit à un placebo, soit au bevacizumab à la dose de 15 mg/kg/3 sem, soit au bevacizumab à la dose de 7,5 mg/kg/3 sem. Le bevacizumab était poursuivi seul jusqu'à progression comme traitement « d'entretien de continuité ».

L'adjonction de bevacizumab améliore la survie sans progression (6,7 mois vs. 6,1 mois ;  $p = 0,003$ ) dans le bras bevacizumab à 7,5 mg/kg/3 sem et (6,5 mois vs. 6,1 mois ;  $p = 0,03$ ) dans le bras bevacizumab à 15 mg/kg/3 sem.

Sachant que le traitement « d'entretien de continuité » par pemetrexed était également validé dans les CBNPC, deux essais ont posé la question de l'optimisation de ce traitement en y adjoignant le bevacizumab :

- l'essai PointBreak [23] est un essai de phase III qui a exploré deux stratégies de traitement de première ligne pour les CBNPC de stade IIB-IV. Chacun des bras à inclus 450 patients randomisés entre un traitement initial avec 4 cycles de chimiothérapie comportant l'association pemetrexed-carboplatine et bevacizumab, suivis d'un traitement « d'entretien de continuité » jusqu'à progression associant pemetrexed-bevacizumab, ou 4 cycles de chimiothérapie comportant l'association paclitaxel-carboplatine-bevacizumab suivis d'un traitement « d'entretien de continuité » jusqu'à progression par bevacizumab seul. Si l'objectif principal de l'étude portant sur une différence de survie n'a pas été atteint, le bras expérimental est associé à une survie sans progression significativement plus longue (6 mois vs. 5,6 mois ;  $p = 0,012$ ). Cependant, étant donné que les deux bras de l'étude comportaient du bevacizumab, il n'est pas possible de conclure sur l'intérêt spécifique de ce traitement ;

- l'essai AVAPERL [24] est un essai d'entretien de phase III ayant comparé dans la même population de CBNPC de stade IIIB-IV après 4 cycles initiaux de pemetrexed-cisplatine-bevacizumab ( $n = 376$ ) un traitement « d'entretien de continuité » par bevacizumab seul ( $n = 125$ ) à l'association bevacizumab-pemetrexed ( $n = 128$ ). L'objectif principal de l'étude était une amélioration de la survie sans progression, ce qui a été atteint puisque le bras pemetrexed-bevacizumab est supérieur au bevacizumab seul (10,2 mois vs. 6,6 mois ;  $p < 0,001$ ). La survie sans progression pendant la phase d'entretien est également améliorée (7,4 mois vs. 3,7 mois ;  $p < 0,001$ ).

Ces 4 essais valident donc l'intérêt d'un traitement « d'entretien de continuité » dans les CBNPC de stade IIIB-IV avec un TAA (bevacizumab).

## Conclusions et perspectives

De nombreux essais sont encore en cours mais certaines conclusions s'imposent déjà.

Dans les situations où il existe une maladie résiduelle certaine (maladie métastatique ou prise en charge initiale d'efficacité incertaine), il existe indiscutablement un impact des traitements anti-angiogéniques d'entretien.

Dans les situations « adjuvant vrai », il est plus difficile de faire la démonstration de l'impact de ces traitements anti-angiogéniques d'entretien, soit parce que les traitements ne sont pas efficaces, soit parce qu'il n'est pas possible d'identifier les populations à risque de récurrence et surtout le « timing » de cette récurrence qui permettrait d'encadrer un possible « switch angiogénique » par un traitement anti-angiogénique. En d'autres termes, si ces traitements sont efficaces nous avons encore fortement besoin de facteurs prédictifs d'efficacité, mais également de facteurs biologiques permettant de prévoir l'histoire naturelle de la maladie.

En attendant, de nombreux essais sont venus valider l'hypothèse de Judah Folkman sur l'importance du contrôle de l'angiogénèse dans le contrôle de la maladie. Il apparaît donc naturel que, parallèlement au développement des essais d'entretien dans ces situations cliniques, se soit posée la question du blocage « continu » possible de l'angiogénèse.

**Conflits d'intérêts :** Roche.

## Références

1. <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=45768>.
2. Attal, *et al. NEJM* 2012 ; 366 : 1782-91.
3. McCarthy, *et al. NEJM* 2012 ; 336 : 1770-81.
4. Allegra, *et al. JCO* 2011 ; 29 : 11-6.
5. De Gramont, *et al. Proc ASCO* 2011 : abst 362.
6. Perren, *et al. NEJM* 2011 ; 365 : 2484-96.
7. Burger, *et al. NEJM* 2011 ; 365 : 2473-83.
8. Palumbo, *et al. NEJM* 2012 ; 336 : 1759-69.
9. Hurwitz, *et al. NEJM* 2004 ; 350 : 2335-42.
10. Saltz, *et al. JCO* 2008 ; 26 : 2013-9.
11. Diaz-Rubio, *et al. The Oncologist* 2012 ; 17 : 15-25.
12. Tournigand, *et al. Proc ASCO* 2012 : abst LBA3500.
13. Grothey, *et al. JCO* 2008 ; 26 : 5326-34.
14. Cohn, *et al. Proc ASCO* 2010 : abst 3596.
15. Arnold, *et al. Proc ASCO* 2012 : abst 469.
16. Burger, *et al. JCO* 2007 ; 25 : 5165-71.
17. Friedlander, *et al. Gynecol Oncol* 2010 ; 119 : 32-7.
18. Aghajanian, *et al. JCO* 2012 ; 30 : 2039-45.
19. Gligorov, *et al. Proc ESMO* 2012 : abst 356P.
20. von Minckwitz, *et al. Proc SABCS* 2011 : 621S.
21. Sandler, *et al. NEJM* 2006 ; 355 : 2542-50.
22. Reck, *et al. JCO* 2009 ; 27 : 1227-34.
23. Patel, *et al. Proc IASLC* 2012 : abst LBPL1.
24. Barlesi, *et al. Proc ESMO* 2011 : abst LBA34.