

Place des thérapies antiangiogéniques dans le cancer du sein

I. DESMOULINS *, S. GUIU, B. COUDERT, P. FUMOLEAU
(Dijon)

Résumé

L'angiogenèse joue un rôle essentiel dans le développement des cancers du sein, à la fois dans l'invasion locale et dans le processus métastatique. Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est l'un des promoteurs les plus puissants de l'angiogenèse. Sa surexpression a été observée dans de nombreux cancers du sein, particulièrement les cancers du sein inflammatoires et est associée à un pronostic plus défavorable comparativement aux tumeurs ne présentant pas de surexpression. La plupart de ses fonctions sont médiées par le récepteur du VEGFR-2. De nombreux agents bloquant la voie de signalisation du VEGF ont été développés dans les cancers du sein à différents stades. Actuellement seul le bévécizumab a démontré son impact en association avec le paclitaxel sur la survie sans rechute des patients traités en première ligne métastatique des cancers du sein. Les inhibiteurs de tyrosine kinase que sont notamment le sunitinib et le sorafénib n'ont pas confirmé en phase III les données prometteuses des résultats des études plus précoces. Les données actuelles de combinaison soit à la chimiothérapie, soit à d'autres thérapies ciblées (hormonothérapie ou trastuzumab)

Centre Georges-François Leclerc - Département d'oncologie médicale - 1 rue du Pr Marion - 21000 Dijon

* Correspondance : idesmoulin@cgfl.fr

montrent des résultats satisfaisants en termes de survie sans progression ou en termes de réponse histologique en situation néoadjuvante. Il est nécessaire par ailleurs de développer de nouveaux paramètres pour prédire et évaluer l'efficacité des traitements antiangiogéniques (cellules endothéliales circulantes, taux de VEGF-A, imagerie fonctionnelle).

Mots clés : VEGF, VEGFR, cancer du sein, bévacizumab

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Isabelle Desmoulins, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Le traitement habituel des cancers du sein inclut, hormis la chirurgie, une hormonothérapie et/ou une chimiothérapie. Que ce soit en phase précoce ou en phase métastatique, de nouvelles perspectives apparaissent depuis le développement de molécules ciblées sur le processus de progression tumorale et notamment sur l'angiogenèse tumorale. Des agents antiangiogéniques ont montré des résultats encourageants dans les essais cliniques, en particulier le bévacizumab anticorps monoclonal humanisé ciblant le VEGF ou VEGF-A (*vascular endothelial growth factor*) ou des inhibiteurs de tyrosine kinase agissant contre la tyrosine kinase des récepteurs du VEGF ou de PDGF (*platelet-derived growth factor*).

I. MÉCANISMES GÉNÉRAUX DE L'ANGIOGENÈSE

I.1. Angiogenèse et cancer du sein

L'angiogenèse, le processus aboutissant à la formation de nouveaux vaisseaux, joue un rôle central à la fois dans la croissance de la tumeur

primitive mammaire et dans le développement des métastases [1]. Des données précliniques suggèrent qu'elle joue un rôle essentiel dans le développement du cancer du sein, l'invasion et les métastases. Retrouvée dans des modèles murins, au niveau de papillomes mammaires [2] et de lobules normaux adjacents aux tissus cancéreux mammaires [3], ce phénomène précède la transformation de l'hyperplasie vers la malignité. La transfection de cellules tumorales avec des peptides stimulant l'angiogenèse augmente la croissance tumorale, l'invasion et les métastases. A contrario, la transfection des cellules tumorales avec des inhibiteurs de l'angiogenèse diminue ces mêmes paramètres [4].

I.2. Rôle des métalloprotéinases

Les métalloprotéinases de la matrice (MMP) sont des enzymes qui dégradent les membranes basales et la matrice extracellulaire. Leur action est contrebalancée par des inhibiteurs endogènes (TIMP) inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases. Dans des conditions physiologiques normales, il existe un équilibre entre MMP et TIMP. Cet équilibre est rompu lors de l'induction d'une angiogenèse active. L'expression de MMP augmente lors de la progression du phénotype bénin vers le pré-invasif (*in situ*), l'invasif et les métastases, et est de plus associée au grade histologique. Les micrométastases demeurent quiescentes jusqu'au moment où elles subissent un switch angiogénique, résultant vraisemblablement d'une mutation additionnelle. Ce switch angiogénique est souvent associé à une augmentation de l'expression des MMP [4].

I.3. Hypoxie, VEGF et angiogenèse

L'hypoxie est un facteur clé de l'induction de l'angiogenèse. Les *hypoxia-inducible factors* (HIF1 et HIF2) sont des facteurs de transcription comportant deux sous-unités a et b. La sous-unité b est exprimée de façon constitutive alors que la sous-unité est protégée quant à sa dégradation seulement lors de conditions hypoxiques [5, 6]. L'expression de HIF1a augmente lors du passage du tissu mammaire normal à l'hyperplasie canalaire, au carcinome canalaire, au carcinome canalaire invasif. Elle est plus élevée dans les carcinomes mammaires peu différenciés que dans les tumeurs bien différenciées. De plus, elle est associée à une augmentation de la prolifération et du taux de *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Le VEGF-A, sécrété par les cellules tumorales et le stroma, se lie à des

récepteurs transmembranaires endothéliaux de type tyrosine kinase (VEGR1 et 2) induisant l'activité mitotique, liée au VEGF-A [7]. Il est actuellement décrit au moins six familles de récepteurs tyrosine kinase, qui se différencient par leur ligand et leur structure chimique mais qui possèdent des caractéristiques communes, et sept récepteurs « orphelins » [8]. Chaque récepteur comporte :

- un domaine extracellulaire, site de fixation du ligand (partie N-terminale de la molécule) ;
- un domaine intracellulaire, site d'ancrage dans la membrane cytoplasmique ;
- un domaine intracellulaire riche en résidu tyrosine, possédant une activité tyrosine kinase.

Les récepteurs de la classe VI concernent essentiellement les cellules endothéliales et l'angiogénèse. L'expression de l'anhydrase carbonique IX, une enzyme dépendante de HIF1 α et intervenant dans la régulation du pH, est associée à une survie sans rechute et à une survie globale diminuée chez les patientes suivies pour un cancer du sein invasif [9, 10].

II. RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES DES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps monoclonaux peuvent être dirigés contre des ligands ou des récepteurs de type tyrosine kinase spécifiques des cellules endothéliales ou des péricytes. C'est particulièrement le cas du *vascular epithelial growth factor* (VEGF) et de son récepteur VEGFR. L'anticorps anti-VEGF le plus connu est le bévacizumab (Avastin®) (93 % humain, 7 % murin) qui reconnaît tous les isoformes du VEGF ($K_d = 8 \times 10^{-10}$ M, demi-vie 17-21 jours). Les résultats de plusieurs études sont disponibles en situation métastatique et néoadjuvante.

II.1. Bévacizumab dans les cancers du sein métastatiques

II.1.a. Étude de phases I/II bévacizumab en monothérapie [11]

Une étude de phases I/II a testé l'escalade de dose de bévacizumab en monothérapie tous les 15 jours. Cet essai a inclus 75 patientes comparant bévacizumab aux doses de 3 mg/kg (n = 18) *versus* 10 mg/kg (n = 41) *versus* 20 mg/kg (n = 21) jusqu'à progression. Les objectifs principaux étaient la tolérance et le taux de réponses (Tableau 1).

Tableau 1 - Réponses et toxicité du bévacizumab en phases III

| Réponse et survie | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg |
|--|---------|----------|----------|
| RC (n, %) | 0 | 1 (2,4) | 0 |
| RP (n, %) | 1 (5,6) | 4 (9,8) | 1 (6,3) |
| RC-RP-stabilisation à 22 semaines (n, %) | 2 (11) | 7 (17) | 3 (19) |
| Durée de réponse (mois) | 3,1 | 5,5 | 8 |
| Survie médiane (mois) | 14 | 12,8 | 7,6 |
| Événements | 3 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg |
| HTA (n, %) | 4 (22) | 7 (17) | 3 (19) |
| Protéinurie (n, %) | 1 (6) | 1 (2) | 1 (6) |
| Thrombose (n, %) | 0 | 2 (5) | 0 |
| Saignement (n, %) | 0 | 0 | 0 |
| IC/cardiomyopathie (n, %) | 0 | 1 (2) | 1 (6) |
| Céphalée (n, %) | 0 | 0 | 3 (19) |
| RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; IC = insuffisance cardiaque | | | |

Cette étude a ainsi montré une certaine activité du bévacizumab dans le traitement du cancer du sein avec un profil de tolérance correct.

II.1.b. Étude de phase II bévacizumab et vinorelbine en 2^e ou 3^e ligne de traitement [12]

Dans cette étude de phase II, la vinorelbine était administrée de façon hebdomadaire à la dose de 25 mg/m² et le bévacizumab tous les 15 jours à la dose de 10 mg/kg. À partir de 54 patientes évaluables, le taux de réponses est de 31 % avec persistance des réponses au-delà de 1 an.

II.1.c. Étude de phase II bévacizumab + docétaxel en métastatique 1^{re} ou 2^e ligne [13]

Dans cette étude de phase II, le docétaxel était administré de façon hebdomadaire à la dose de 35 mg/m², 3 semaines sur 4, et le bévacizumab tous les 15 jours à la dose de 10 mg/kg. À partir de 25 patientes évaluables, le taux de réponses est de 52 %, le temps médian jusqu'à progression atteint 7,5 mois (95 % CI = 6,2-8,3) avec une durée médiane de réponses de 6 mois (95 % CI = 4,6-6,5).

II.1.d. Étude de phase II bévacizumab + docétaxel + capécitabine en 1^{re} ligne métastatique [14]

Quarante-cinq patientes évaluables ont été incluses dans cette étude de phase II évaluant l'association bévacizumab (15 mg/kg), docétaxel

(75 mg/m²) et capécitabine (1 750 g/m²/jour 14 jours) toutes les 3 semaines. Étaient évaluées l'efficacité ainsi que la tolérance (Tableaux 2 et 3).

Tableau 2 - Résultats de la phase II bévacizumab + taxotère + capécitabine

| Critère | N (IC 95 %) |
|--|----------------|
| Réponse | 53 % (38-68 %) |
| Survie sans progression (mois) | 8,4 |
| Taux de survie sans progression à 6 mois | 74 % (61-90) |
| Taux de survie globale à 6 mois | 95 % (88-100) |

Tableau 3 - Toxicités de l'association bévacizumab + taxotère + capécitabine

| Toxicité grades 3/4 | % |
|---------------------------|----|
| HTA (n, %) | 2 |
| Protéinurie (n, %) | 0 |
| Thrombose (n, %) | 0 |
| Saignement (n, %) | 0 |
| Diarrhée (n, %) | 18 |
| Syndrome main-pied (n, %) | 27 |
| Nausée (n, %) | 13 |
| Asthénie | 20 |

II.1.e. Étude de phase II bévacizumab + trastuzumab, en 1^{re} ligne métastatique chez des patientes HER-2 positif [15]

L'hyperexpression de HER-2 est associée à une induction du VEGF et il existe une forte corrélation entre HER-2/VEGF et le devenir d'un cancer du sein. Dans des modèles précliniques de xénogreffes, il existe par ailleurs une efficacité supérieure du trastuzumab lorsque celui-ci est associé au bévacizumab. Une étude de phase I n'avait pas révélé d'interaction pharmacocinétique entre les 2 agents, et la dose recommandée était de 10 mg/kg toutes les 2 semaines associée au schéma hebdomadaire classique du trastuzumab. Dans cette étude de phase II ayant inclus 28 patientes évaluables, le taux de réponses est de 46 %. Les toxicités de grade 3/4 sont les suivantes chez 30 patientes : dyspnée (n = 1) ; altération de la fonction ventriculaire gauche (n = 1) ; hypertension (n = 5), protéinurie (n = 1).

II.1.f. Étude de phase II bévacizumab, trastuzumab, capécitabine en 1^{re} ligne métastatique [16]

Les patientes recevaient du bévacizumab : 15 mg/kg/3 semaines, du trastuzumab : 8 puis 6 mg/kg/3 semaines et de la capécitabine :

1 000 mg/m² 2 fois par jour 14 jours toutes les 3 semaines. Quarante-huit patientes ont été incluses dont 46 sont encore sous traitement avec un suivi médian de 8,8 mois (0,9-17,1 mois). Le taux de réponses global était de 73 % dont 7 % de réponses complètes. La survie sans progression médiane était de 14,4 mois. Le traitement était bien supporté avec 22 % de syndrome main-pied de grade 3, 9 % de diarrhées grade 3 et 7 % d'hypertension de grade 3. Au total, 44 % des patientes ont une toxicité de grade 3. Treize ont arrêté définitivement le traitement. Une insuffisance cardiaque a été rencontrée chez 2 patientes.

II.1.g. Étude de phase III bévacizumab + capécitabine versus capécitabine, en 2^e et 3^e lignes métastatiques [17]

Cette étude de phase III randomisée a inclus 462 patientes et comparé l'association bévacizumab à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines plus capécitabine (n = 232) versus capécitabine seule (n = 230) jusqu'à progression. L'objectif principal était la survie sans progression, les objectifs secondaires le taux de réponses, la durée de la réponse et la survie globale (Tableaux 4 et 5).

Tableau 4 - Résultats bévacizumab et capécitabine en 2^e et 3^e lignes métastatiques

| Critère | | Capécitabine + bévacizumab | Capécitabine |
|--------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------|
| Réponse (%) | Investigateurs | 30,2 | 19,1 |
| | Revue indépendante | 19,8 | 9,1 |
| Survie sans progression (mois) | | 4,86 | 4,17 |
| Survie médiane (mois) | | 15,1 | 14,5 |

Tableau 5 - Toxicités du bévacizumab en 2^e et 3^e lignes métastatiques

| Toxicité grades 3/4 | Capécitabine + bévacizumab | Capécitabine |
|---------------------------|----------------------------|--------------|
| HTA (n, %) | 17,9 | 0,5 |
| Protéinurie (n, %) | 0,9 | 0 |
| Thrombose (n, %) | 5,6 | 3,7 |
| Saignement (n, %) | 0,4 | 0,5 |
| IC/cardiomyopathie (n, %) | 3 | 1 |
| Syndrome main-pied (n, %) | 27,5 | 24,2 |
| Nausée (n, %) | 2,6 | 1,9 |

Il existe une augmentation significative du taux de réponses mais aucune différence significative quant à la survie sans rechute (objectif principal) et la survie globale entre les deux groupes.

II.1.h. Étude de phase III bévacizumab + paclitaxel hebdomadaire versus paclitaxel hebdomadaire en 1^{re} ligne métastatique [18]

Cette étude de phase III randomisée a inclus 680 patientes et comparé le bévacizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines plus paclitaxel hebdomadaire (n = 341) *versus* paclitaxel hebdomadaire (n = 339) jusqu'à progression (Tableau 6).

Les données publiées montrent une augmentation significative du taux de réponses et de la survie sans rechute. Il n'existe pas d'augmentation de la survie globale.

Tableau 6 - Résultats association bévacizumab et paclitaxel en 1^{re} ligne métastatique

| Critère | p | Bévacizumab + paclitaxel | Paclitaxel |
|--------------------------------|----------|--------------------------|------------|
| Réponse (%) | < 0,0001 | 37,7 | 16 |
| Survie sans progression (mois) | < 0,0001 | 11,4 | 6,11 |
| Survie médiane (mois) | 0,12 | 28,4 | 26,2 |

II.1.i. Étude de phase III bévacizumab + docétaxel versus docétaxel hebdomadaire en métastatique 1^{re} ligne : étude AVADO [19]

Cette étude de phase III a inclus 736 patientes et a comparé, en première ligne métastatique de cancers du sein HER2 négatif, le docétaxel seul associé ou non au bévacizumab à la dose de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg.

La combinaison du docétaxel au bévacizumab 15 mg/kg mais non 7,5 mg/kg a permis d'augmenter la survie sans progression (SSP) (placebo mSSP, 8,2 mois, 7,5 mg/kg mSSP, 9,0 mois (hazard ratio (HR) 0,86 = 0,12) ; 15 mg/kg mSSP, 10,1 mois (HR 0,77 ; p = 0,006)). Les taux de réponses étaient également augmentés avec le bévacizumab 15 mg/kg (46 % bras placebo *versus* 55 % bras 7,5 mg/kg *versus* 64 % bras 15 mg/kg). La survie globale n'était pas augmentée par l'adjonction du bévacizumab. L'addition du bévacizumab avait peu d'impact sur la toxicité connue du docétaxel.

II.1.j. Phase III, RIBBON-1, du bévacizumab en 1^{re} ligne métastatique [23]

De façon plus récente, un autre essai de phase III, RIBBON-1, évaluait l'effet de l'addition du bévacizumab à la chimiothérapie en

première ligne métastatique chez des patients dont la tumeur ne surexprimait pas HER2. Les patientes étaient randomisées 2:1 chimiothérapie + bévacicumab ou chimiothérapie + placebo. Le bévacicumab était administré toutes les trois semaines jusqu'à progression à la dose de 15 mg/kg. L'investigateur choisissait entre un bras capécitabine (2 000 mg/m² 14 jours/21), un bras à base de taxanes (taxotère 75 ou 100 mg/m² ou nab-paclitaxel 260 mg/m²) ou un bras à base d'anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine combinées avec le cyclophosphamide et le fluoro-uracile), la chimiothérapie étant administrée toutes les trois semaines. Le choix de la cohorte de chimiothérapie était laissé à l'investigateur.

L'objectif principal était la survie sans progression, les objectifs secondaires la survie globale, le taux de réponses objectives et le taux de survie à un an. Mille deux cent trente-sept patients ont été inclus (615 dans la cohorte capécitabine, 622 dans la cohorte taxanes/anthracyclines). Dans les deux cohortes analysées (cohorte chimiothérapie à base de capécitabine ou cohorte anthracyclines/taxanes), la survie sans progression était augmentée significativement (de 5,7 à 8,6 mois dans le bras capécitabine, $p < 0,001$; de 8,0 à 9,2 mois dans le bras taxanes/anthracyclines, $p < 0001$).

II.1.k. Trois méta-analyses du bévacicumab en 1^{re} ligne métastatique [20-22]

Ces trois méta-analyses ont confirmé les résultats des études randomisées. L'adjonction du bévacicumab à la chimiothérapie de première ligne des cancers du sein métastatiques permet d'augmenter les taux de réponses, la survie sans progression mais sans bénéfice en termes de survie globale.

II.1.l. Phase III, AVEREL, évaluant en 1^{re} ligne métastatique des cancers du sein HER2 positif, l'association bévacicumab, trastuzumab, docétaxel [24]

Les patientes étaient randomisées entre docétaxel 100 mg/m² + trastuzumab (8 mg/kg en dose de charge puis 6 mg/kg) toutes les trois semaines et docétaxel + trastuzumab aux mêmes doses + bévacicumab à 15 mg/kg toutes les trois semaines. Le trastuzumab et le bévacicumab étaient poursuivis jusqu'à progression ou toxicité. Le docétaxel était également donné jusqu'à progression ou toxicité (au minimum 6 cycles). L'objectif principal était la survie sans progression, les objectifs secondaires la survie globale, le taux de réponses, la durée de réponse, la tolérance et la qualité de vie.

La survie sans progression a été améliorée de 3 mois dans le bras bévacizumab (13,9 *versus* 16,8 mois, HR = 0,72, p = 0,0162). Le taux de réponses est passé de 65,9 % à 76,5 % (p = 0,0265). Les effets secondaires de grade 3 ont été pour certains plus importants dans le bras bévacizumab : hypertension (11,6 % *versus* 0,5 %), protéinurie (1,4 % *versus* 0). En revanche, le taux de neutropénies de grade 3 a été plus important dans le bras docétaxel + trastuzumab (25,7 % *versus* 20,5 %).

Dans cette étude, une analyse rétrospective de la survie sans progression en fonction du taux de VEGF-A à *baseline* a été conduite, la survie était plus longue si le taux de VEGF-A était élevé au début du traitement suggérant un potentiel effet prédictif de ce marqueur.

Cette étude a donc permis de démontrer une amélioration de la survie par l'adjonction du bévacizumab (objectif principal) en analyse intermédiaire, il n'y a pas de différence entre les deux bras en termes de survie globale.

II.1.m. Phase III RIBBON-2 en 2^e ligne métastatique [25]

Plus récemment, l'étude de phase III, RIBBON-2, a comparé l'association bévacizumab à une chimiothérapie de deuxième ligne métastatique dans les cancers du sein métastatiques ne surexprimant pas HER2. Les patientes étaient randomisées 2:1 entre chimiothérapie + bévacizumab et chimiothérapie + placebo. En fonction du choix de la chimiothérapie par l'investigateur (capécitabine, taxanes, gemcitabine ou vinorelbine), le bévacizumab ou le placebo étaient donnés soit toutes les trois semaines à la dose de 15 mg/kg ou tous les quinze jours à la dose de 10 mg/kg.

L'objectif principal était la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient la survie globale, le taux de réponses objectives, la durée de réponse objective, la survie à un an et la tolérance.

Six cent quatre-vingt-quatre patients ont été inclus (225 dans le bras placebo, 459 dans le bras bévacizumab) ; le taux de réponses objectives et la survie sans progression étaient améliorés significativement dans le bras bévacizumab (39,5 % *versus* 29,6 %, p = 0,0193 et 7,2 mois *versus* 5,1 mois, p = 0,0072).

La tolérance du traitement a été marquée par plus de toxicités de grade 3 dans le bras bévacizumab pour l'hypertension et la protéinurie.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale.

II.1.n. Tolérance du bévacizumab [26, 27]

L'étude ATHENA est une étude de phase IV menée chez 2 251 patientes qui a permis d'évaluer la tolérance et l'efficacité du bévacizumab

chez des patientes recevant une chimiothérapie à base de taxanes et ayant un cancer du sein HER2 négatif, en rechute local ou métastatique et en première ligne.

L'objectif primaire était la tolérance, un des objectifs secondaires était le temps jusqu'à progression. Le bévacizumab était poursuivi jusqu'à progression ou toxicité.

Le temps moyen de suivi a été de 12,7 mois. Le bévacizumab était administré toutes les deux semaines à 10 mg/kg ou toutes les trois semaines à 15 mg/kg en fonction de la chimiothérapie associée (paclitaxel, docétaxel ou combinaison de chimiothérapie avec taxane mais aucun régime avec anthracyclines).

Les effets secondaires de grades 3/4 les plus fréquents reliés au bévacizumab étaient l'hypertension (4 %), les thromboses artérielles ou veineuses (3,2 %), la protéinurie (1,7 %) et les saignements (1,4 %).

Une analyse en sous-groupe a été réalisée chez 585 patientes (26 %) porteuses de cancer du sein triple négatif. Dans cette population, le taux de réponses était de 49 %, incluant 10 % de réponses complètes. Le temps jusqu'à progression était de 7,2 mois et la médiane de survie de 18,3 mois. Le taux de survie globale à un an était de 60 % ; les toxicités étaient celles attendues. L'adjonction de bévacizumab à la chimiothérapie dans ce sous-groupe de patientes de mauvais pronostic permet d'obtenir une bonne réponse avec un profil de toxicité acceptable faisant de ce régime de traitement un standard efficace.

II.2. Bévacizumab utilisé en néoadjuvant

II.2.a. Bévacizumab néoadjuvant dans les cancers du sein HER2 négatif

Plusieurs études de phase II avec le bévacizumab en association avec la chimiothérapie, en traitement néoadjuvant des cancers du sein HER2 négatifs ont été présentées ces dernières années. Ces études pilotes ont montré des résultats encourageants : réponse clinique globale comprise entre 68 et 89 %, réponse clinique complète comprise entre 16 et 54 %, réponse pathologique complète comprise entre 15 et 42 %, chirurgie conservatrice possible dans 5 à 83 % des cas. Malgré quelques complications postopératoires parfois citées (hématomes, problèmes de cicatrisation), la tolérance générale a été bonne.

Cependant, les faibles effectifs de ces essais et leurs différences en termes de méthodologie, de chimiothérapie utilisée et de profil tumoral des patientes traitées, n'ont pas permis de fixer la place du bévacizumab en situation néoadjuvante.

Les premiers résultats des études de phase III étaient donc très attendus...

L'étude GeparQuinto-HER2 négatif a comparé de manière randomisée dans des cancers du sein HER2 négatif, opérables, localement avancés ou inflammatoires, la chimiothérapie constituée de 4 cures d'EC90 (épirubicine-cyclophosphamide) suivies de 4 cures de docétaxel associé ou non au bévacizumab [28]. Les taux de réponses histologiques (14,9 % *versus* 18,4 % ; $p = 0,04$) sont améliorés mais les taux de conservations mammaires (66,6 %) ne sont pas influencés par l'adjonction du bévacizumab.

L'étude NSABP40 a évalué chez 1 206 patientes 3 schémas de 4 cures à base de docétaxel associé ou non au bévacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines : soit docétaxel 100 mg/m² (T-AC), soit docétaxel 75 mg/m² et capécitabine 825 mg/m² 2 fois par jour, 14 jours par cure (TX-AC), soit docétaxel 75 mg/m² associé à de la gemcitabine 1 g/m² à J1 et à J8 (TG-AC). Les patientes recevaient ensuite 4 cures d'AC (60 mg/m² ; 600 mg/m²) associées ou non au bévacizumab pour les 2 premières cures. Ensuite une chirurgie était mise en place et les patientes recevaient le bévacizumab en adjuvant (10 cures) [29].

Les patientes présentaient à l'inclusion une tumeur opérable T2 ou T3, HER-négative, N0-N2a et étaient stratifiées selon la taille (\leq ou $>$ 4 cm), l'extension ganglionnaire déterminée cliniquement (N0 *versus* autres), le statut hormonal (ER et/ou PR + *versus* ER et/ou PR -) et l'âge ($<$ ou \geq 50 ans). Au final, 52 % des patientes avaient moins de 50 ans, 54 % une tumeur supérieure à 4 cm, 53 % étaient sans extension ganglionnaire et 59 % étaient porteuses d'une tumeur hormono-dépendante.

Même si le bévacizumab a augmenté de façon significative le taux de réponses histologiques complètes mesuré au niveau du sein (critère principal) qui passe de 28,4 à 34,5 % ($p = 0,027$), cette différence n'est plus significative ($p = 0,09$) si on tient compte de la réponse au niveau ganglionnaire. Le bévacizumab accroît également de façon significative le taux de réponses cliniques : 55,8 *versus* 64,3 % ($p = 0,006$). En revanche, le taux de chirurgies conservatrices n'a pas été modifié avec ou sans antiangiogénique : 47 et 45 %. L'analyse en sous-groupes montre une augmentation significative du taux de réponses complètes pathologiques (sein) dans les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux (RH+) : 15,2 *versus* 23,3 % ($p = 0,008$) alors que la différence n'est pas significative pour les 479 tumeurs triple négatives : 47,3 *versus* 51,3 % ($p = 0,458$).

Sur le plan de la tolérance, l'addition de bévacizumab a augmenté le taux d'hypertension (23 %), de syndromes main-pied en cas d'association

avec la capécitabine, et de mucites mais n'a pas entraîné de modification de la fonction cardiaque.

Avec les résultats contrastés de ces deux grands essais, la place du bévacizumab en situation néoadjuvante n'est toujours pas définie.

Les 2 équipes GerparQuinto et NASABP-B40 collaborent ensemble à la meilleure compréhension des signaux d'activité du bévacizumab, notamment au travers d'un vaste programme d'analyse des biomarqueurs tumoraux.

II.2.b. Étude néoadjuvante BEVERLY-2 dans les cancers du sein HER2 positif [30]

BEVERLY-2 est une étude de phase II ouverte visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association trastuzumab-bévacizumab et chimiothérapie dans les cancers du sein inflammatoire HER2+ en situation néoadjuvante.

Avant la chirurgie, les patientes recevaient une chimiothérapie par fluoro-uracile, épirubicine et cyclophosphamide associés au bévacizumab pour 4 cures suivies de trois cures de chimiothérapie par docétaxel associé au trastuzumab et bévacizumab pour quatre cycles. Après la chirurgie, le trastuzumab et le bévacizumab étaient poursuivis. Les patientes avaient de la radiothérapie adjuvante.

L'objectif principal était le taux de réponses complètes histologiques.

Cinquante-deux patientes ont été incluses. Trente-trois (63,5 %) patientes ont eu une réponse histologique complète. Les effets secondaires ont été marqués principalement par des nausées et une asthénie, 48 % de neutropénies grades 3-4, un seul événement de grade 3 dans le bras bévacizumab (hypertension). Cette étude confirme la faisabilité de cette association et son profil de tolérance acceptable.

II.3. Bévacizumab utilisé en adjuvant

En phase adjuvante, le bévacizumab en association soit à la chimiothérapie seule, soit à des thérapies ciblées, est en cours d'évaluation.

L'essai BEATRICE étudie chez les patientes ayant une tumeur triple négative (récepteurs hormonaux et HER2 négatifs) l'efficacité du bévacizumab associé à la chimiothérapie.

L'essai E5103, initié par le *Breast Cancer Intergroup* va comparer, chez les patientes ayant un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire

ou sans atteinte ganglionnaire à haut risque de récurrence, l'adjonction du bévécizumab à la chimiothérapie.

L'essai BETH va permettre d'évaluer l'association bévécizumab-trastuzumab et chimiothérapie en phase adjuvante des cancers du sein HER2 positif.

Le NSABP-B46 va comparer en situation adjuvante l'association taxane/cyclophosphamide ou taxane/cyclophosphamide/anthracycline à l'association taxane/cyclophosphamide + bévécizumab pour les tumeurs mammaires avec atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire mais à haut risque de récurrence.

III. INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE DU RÉCEPTEUR DU VEGF

Le ciblage de l'angiogenèse au niveau des récepteurs du VEGFR a été l'une des avancées majeures dans le développement des thérapies ciblées. L'histoire naturelle de certains cancers considérés jusqu'à il y a peu comme réfractaire a ainsi été modifiée (cancer du rein, hépatocarcinome) avec l'avènement des molécules inhibitrices de tyrosine kinase.

Il existe trois sous-types de récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase : VEGFR-1 (FLT-1), VEGFR-2 (KDR ou FLK1) et VEGFR-3 (FLT-4). Toutes les molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase du récepteur développées agissent sur plusieurs cibles moléculaires mais ne sont spécifiques d'aucun sous-type de récepteurs. Ces petites molécules peuvent inhiber la phosphorylation et l'activation de la voie de signalisation en amont. Plusieurs agents ont déjà été testés alors que d'autres sont encore en développement.

III.1. Sunitinib

C'est une petite molécule inhibant le domaine intracellulaire tyrosine kinase du VEGFR-1 et du VEGFR-2 mais aussi du PDGFR, de c-KIT, de FLT-3 et de RET [31].

Dans les cancers du sein métastatiques, une étude de phase II, après échec des taxanes et des anthracyclines, a permis d'obtenir un taux de réponses de 14 % chez 51 patientes évaluables. Le sunitinib était utilisé à la dose de 50 mg par jour (4 semaines on, 2 semaines off). Les toxicités de grade 3 incluaient : neutropénie (21 %), thrombopénie

(6 %), diarrhées (7,2 %), nausées (4,9 %), asthénie (5 %) et syndrome main-pied (7,3 %) [32].

Plus récemment, plusieurs études de phase III ont étudié l'apport du sunitinib seul ou en association à la chimiothérapie dans les cancers du sein métastatiques en première ou deuxième ligne [33-35]. Malheureusement les données de ces études n'ont pas confirmé les résultats prometteurs des essais de phase II, ces études étant négatives ou ayant été stoppées : absence de bénéfice en termes de survie sans progression et mauvais profil de tolérance, notamment en association avec la chimiothérapie.

III.2. Sorafénib

Le sorafénib est une petite molécule inhibant la tyrosine kinase de plusieurs récepteurs : VEGFR-2, FLT-3, PDGFR et FGFR-1.

En phase I, le sorafénib a montré un profil de toxicité acceptable dans différentes tumeurs solides avancées à la dose de 400 mg deux fois par jour [36]. Dans un second temps en phase II, le sorafénib n'a montré qu'une activité faible en monothérapie. Enfin, une étude de phase IIb a évalué l'association capécitabine + sorafénib à la capécitabine + placebo dans les cancers du sein localement avancés ou métastatique HER2 négatifs. Les patients recevaient la capécitabine en première ou deuxième ligne 1 000 mg/m² deux fois par jour, quatorze jours sur 21, associée au sorafénib 400 mg deux fois par jour ou placebo. L'objectif principal était la survie sans progression [37, 38]. Celle-ci a été améliorée dans le bras sorafénib (6,4 *versus* 4,1 mois) sans amélioration de la survie globale (22,2 *versus* 20,9 mois) et au prix d'une toxicité non négligeable, avec notamment dans le bras sorafénib des toxicités de grades 3-4 en ce qui concernait le syndrome main-pied. Un essai de phase III va être conduit pour confirmer ces données, en réduisant la posologie du sorafénib [39].

III.3. Axitinib

L'axitinib, inhibiteur de VEGFR et PDGFR a été évalué en phase II en association au docétaxel dans les cancers du sein métastatiques. L'objectif principal qui était la survie sans progression n'a pas été atteint [40].

III.4. Pazopanib

Le pazopanib est un inhibiteur de VEGFR-1 et 2, PDGFR, c-KIT. Il a montré des résultats prometteurs en association au lapatinib dans un essai de phase II de première ligne métastatique dans les cancers du sein HER2 positif. Les résultats d'autres études sont en attente pour la confirmation de son efficacité dans le cancer du sein.

De nombreuses autres molécules sont en cours de développement [41].

IV. FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE OU DE TOXICITÉ

La valeur prédictive des taux de VEGF ou VEGFR n'a pas été complètement établie. Dans l'étude associant le bévacizumab à la vinorelbine dans les cancers du sein avancés, des taux bas à *baseline* de VEGF plasmatique étaient associés à une plus longue survie sans progression. Par la suite, des données rétrospectives issues de l'étude E2100 n'ont pas montré de relation significative entre le taux circulant de VEGF et l'efficacité du bévacizumab.

Dans un autre essai évaluant le bévacizumab en association au létrozole et à la chimiothérapie en préopératoire, les taux de cellules endothéliales circulantes (CEC) et leurs progéniteurs étaient dosés à *baseline* et au moment de la chirurgie. Un taux élevé initial de progéniteurs circulant était corrélé à une meilleure réponse clinique [42].

Plusieurs études menées dans différents types de cancer ont montré que les variations précoces de CTC (cellules tumorales circulantes) détectées dans le sang étaient un marqueur d'efficacité des traitements à visée anti-tumorale, et notamment dans les cancers du sein métastatiques [43, 44].

En France, une étude de validation prospective des facteurs prédictifs biologiques et d'imagerie de la réponse au bévacizumab associé à une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire en première ligne de traitement des cancers du sein métastatiques va être mise en place (étude COMET). L'étude biologique prendra en compte le taux de CTC initial et la variation de CEC/CTC. Par ailleurs, une analyse du VEGFA à l'inclusion et avant le 2^e cycle de chimiothérapie sera faite pour évaluer la valeur pronostique du taux de VEGFA initial et ses variations au cours du traitement de chimiothérapie en association

au bévacizumab. Enfin, une étude d'imagerie portant sur la graisse viscérale va être réalisée afin de déterminer si la graisse viscérale est un facteur prédictif de réponse et de survie comme cela avait pu être démontré dans le cas de tumeurs du colon ou du rein [45, 46].

L'apparition d'une hypertension au cours du traitement par bévacizumab a été aussi proposée comme possible indicateur d'activité du bévacizumab. Dans l'étude E2100, les patients qui présentaient une hypertension de grade 3 ou 4 avaient une médiane de survie globale plus longue. D'autres études notamment dans les cancers digestifs ont donné des résultats similaires qui cependant devront être confirmés dans des études de phase III [47].

Enfin, dans l'étude E2100, des données rétrospectives d'analyse des polymorphismes génétiques ont permis de montrer que certains génotypes étaient prédictifs d'une meilleure survie globale [48].

L'ensemble de ces données soulève de nombreuses hypothèses quant à l'utilisation de ces différents biomarqueurs. De larges études prospectives devront être réalisées de façon à valider ces biomarqueurs afin de déterminer différents sous-groupes de patientes bénéficiant des traitements antiangiogéniques ou étant à risque plus important de toxicité.

V. ÉVALUATION DES THÉRAPEUTIQUES ANTIANGIOGÉNIQUES

Le développement de ces nouvelles thérapies antiangiogéniques a remis en cause les critères standard d'évaluation des traitements en oncologie médicale (critères morphologiques OMS ou RECIST). Ces traitements ciblant la néovascularisation vont entraîner une nécrose tumorale sans modification évidente de la taille tumorale. L'apport de l'imagerie fonctionnelle (scanner de perfusion, IRM dynamique et échographie de contraste) a permis de mettre en évidence de façon précoce des modifications de la perfusion tissulaire chez les patients traités par antiangiogéniques. Ces nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle évaluent précocement l'effet thérapeutique des antiangiogéniques en fonction des modifications de vascularisation observées, et ce avant la modification de la taille tumorale.

CONCLUSION

Par son rôle clé dans l'angiogenèse tumorale, le VEGF est une cible thérapeutique intéressante dans le traitement des cancers du sein. Le bévacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF, a une AMM européenne dans le cancer du sein métastatique en association au paclitaxel hebdomadaire. Cependant, le bénéfice observé dans les études ayant permis de valider cette AMM est actuellement remis en cause par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis. Par ailleurs, différentes réflexions sont soulevées par l'avènement de ces nouvelles thérapeutiques : identification des patientes bénéficiant de ces nouvelles thérapies, nécessité de déterminer dans un avenir proche des facteurs prédictifs solides de réponse ou de toxicité et définir d'éventuels *surrogate markers*, prise en compte dans cette nouvelle ère médicale du rapport coût/bénéfice.

Bibliographie

[1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971 Nov 18;285(21):1182-6.

[2] Brem SS, Gullino PM, Medina D. Angiogenesis: a marker for neoplastic transformation of mammary papillary hyperplasia. *Science* 1977 Mar 4;195(4281):880-2.

[3] Jensen HM, Chen I, DeVault MR, and Lewis AE. Angiogenesis induced by normal human breast tissue: a probable marker for precancer. *Science* 1982 Oct 15;218(4569):293-5.

[4] Miller K, Sledge G. Dimming the blood tide: angiogenesis, antiangiogenic therapy and breast cancer. Breast cancer management application of clinical and translational evidence to patient care (2nd Ed). Ed JM Nabholz, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003.

[5] Salceda S, Caro J. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. *J Biol Chem* 1997 Sep 5;272(36):22642-7.

[6] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 Jun 6;92(12):5510-4.

[7] Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, Mommers EC, Semenza GL, Pinedo HM, Abeloff MD, Simons JW, van Diest PJ, van der Wall E. Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute* 2001 Feb 21;93(4):309-14.

[8] Tronick SR, Aaronson SA. Growth factor and signal transduction. Molecular basis of cancer. Eds J Mendelsohn and P Howley. Eds Saunders 1995.

[9] Chia SK, Wykoff CC, Watson PH, Han C, Leek RD, Pastorek J, Gatter KC, Ratcliffe P, Harris AL. Prognostic significance of a novel hypoxia-regulated marker, carbonic anhydrase IX, in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2001 Aug 15;19(16):3660-8.

[10] Wykoff CC, Beasley N, Watson PH,

Campo L, Chia SK, English R, Pastorek J, Sly WS, Ratcliffe P, Harris AL. Expression of the hypoxia-inducible and tumor-associated carbonic anhydrases in ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Pathol* 2001 Mar;158(3):1011-9.

[11] Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, Miller KD, Haney L, Novotny WF, Reimann JD, Vassel A. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003 Oct;30(5 Suppl 16):117-24.

[12] Burstein HJ, Chen YH, Parker RM, Savoie J, Younger J, Kuter I, Ryan PD, Garber JE, Chen H, Campos SM, Shulman LN, Harris LN, Gelman R, Winer EP. VEGF as a marker for outcome among advanced breast cancer patients receiving anti-VEGF therapy with bevacizumab and vinorelbine chemotherapy. *Clinical Cancer Research* 2008 Dec 1;14(23):7871-7.

[13] Ramaswamy B, Elias AD, Kelbick NT, Dodley A, Morrow M, Mauger M, Allen J, Rhoades C, Kendra K, Chen HX, Eckhardt SG, Shapiro CL. Phase II trial of bevacizumab in combination with weekly docetaxel in metastatic breast cancer patients. *Clinical Cancer Research* 2006 May 15;12(10):3124-9.

[14] Perez EA, Hillman DW, Dentchev T, LeLindqwister NA, Geeraerts LH, Fitch TR, Liu H, Graham DL, Kahanic SP, Gross HM, Patel TA, Palmieri FM, Dueck AC. North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N0432: phase II trial of docetaxel with capecitabine and bevacizumab as first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010 Feb; 21(2):269-74.

[15] Pegram M, Chan D, Dichman RA, Tan-Chiu E, Yeon C, Durna L, Lin LS, Slamon DJ. Phase II combined biological therapy targeting the HER2 proto-oncogene and the vascular endothelial growth factor using trastuzumab (T) and bevacizumab (B) as first line treatment of HER2-amplified breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(S1):301.

[16] Martin M, Makhson A, Gligorov J, Lichinitser M, Luch A, Semiglazov V, Scotto N, Mitchell L, Tjulandin S. Phase II study of bevacizumab in combination with trastuzumab and capecitabine as first-line treatment for HER-

2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer. *Oncologist* 2012;17(4):469-75.

[17] Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS. Randomized phase-III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005 Feb 1;23(4):792-9.

[18] Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2007 Dec 27;357(26):2666-76

[19] Miles David W, Chan A, Dirix LY, Cort+@s J, Pivot X, Tomczak P, Delozier T, Sohn JH, Provencher L, Puglisi F, Harbeck N, Steger GG, Schneeweiss A, Wardley AM, Chlistalla A, Romieu G. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(20):3239-47.

[20] O'Shaughnessy J, Miles D, Gray R, Dieras V, Perez EA, Zon R, Cortes J, Zhou X, Phan S, Miller K. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2010;28(suppl; abstr 1005), ASCO 2010, Chicago, IL, USA. 2010.

[21] Cuppone F, Bria E, Vaccaro V, Puglisi F, Fabi A, Sperduti I, Carlini P, Milella M, Nistico C, Russillo M, Papaldo P, Ferretti G, Aapro M, Giannarelli D, Cognetti F. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: meta-regression analysis of randomized trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:54.

[22] Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA, Georgoulas V, Mavroudis D, Mauri D. Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122.(1):1-7.

[23] Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SY, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J. RIBBON-1: randomized,

double-blind, placebo-controlled, phase III Trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1252-60.

[24] Gianni I, Romieu G, Lichinitser M, Serrano S, Mansutti M, Pivot X, Smirnova JE, Moliterni A, Andre F, Chan A, Lipatov O, Wardley A, Greil R, Provencher L, Moore N, Prot S, Semiglazov V. Abstract [S4-8] SABCS 2012.

[25] Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, Rugo HS. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4286-93.

[26] Thomssen C, Pierga JY, Pritchard KI, Biganzoli L, Cortes-Funes H, Petrakova K, Kaufman B, Duenne A, Smith I. First-line bevacizumab-containing therapy for triple-negative breast cancer: analysis of 585 patients treated in the ATHENA study. *Oncology* 2012;82(4):218-27.

[27] Smith I, Pierga JY, Biganzoli L, Cortes-Funes H, Thomssen C, Saracchini S, Nisenbaum B, Pelaez I, Duenne AA, Pritchard KI. Final overall survival results and effect of prolonged (≥ 1 year) first-line bevacizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHENA trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130(1):133-43.

[28] Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, Schrader I, Kittel K, Hanusch C, Kreienberg R, Solbach C, Gerber B, Jackisch C, Kunz G, Blohmer JU, Huober J, Hauschild M, Fehm T, Muller BM, Denkert C, Loibl S, Nekljudova V, Untch M. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(4):299-309.

[29] Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Robidoux A, Atkins JN, Baez-Diaz L, Brufsky AM, Mehta RS, Fehrenbacher L, Young JA, Senecal FM, Gaur R, Margolese RG, Adams PT, Gross HM, Costantino JP, Swain SM, Mamounas EP, Wolmark N. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(4):310-20.

[30] Pierga JY, Petit T, Delozier T, Ferrero JM,

Campone M, Gligorov J, Lerebours F, Roche H, Bachelot T, Charafe-Jauffret E, Pavlyuk M, Kraemer S, Bidart FC, Viens P. Neoadjuvant bévacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): an open-label, single-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012;13(4):375-84.

[31] Abrams TJ, Murray LJ, Pesenti E *et al.* Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with standard of care therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2:1011-21.

[32] Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, Lehman M, Adams BJ, Bello CL, DePrimo SE, Baum CM, Miller KD. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1810-16.

[33] Barrios CH, Liu MC, Lee SC, Vanlemmens L, Ferrero JM, Tabei T, Pivot X, Iwata H, Aogi K, Lugo-Quintana R, Harbeck N, Brickman MJ, Zhang K, Kern KA, Martin M. Phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(1):121-31.

[34] Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, Liljegren A, Greil R, Voytko NL, Makhson AN, Cortes J, Lortholary A, Bischoff J, Chan A, Delaloue S, Huang X, Kern KA, Giorgetti C. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2012;30(9):921-29.

[35] Robert NJ, Saleh MN, Paul D, Generali D, Gressot L, Copur MS, Brufsky AM, Minton SE, Giguere JK, Smith JW, Richards PD, Gernhardt D, Huang X, Liau KF, Kern KA, Davis J. Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial. *Clin Breast Cancer* 2011;11(2):82-92.

[36] Strumberg D. Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in cancer treatment. *Drugs Today (Barc)* 2005;41(12):773-84.

[37] Bianchi G, Loibl S, Zamagni C, Salvagni

S, Raab G, Siena S, Laferriere N, Pena C, Lathia C, Bergamini L, Gianni L. Phase II multicenter, uncontrolled trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2009;20(7):616-24.

[38] Moreno-Aspitia A, Morton RF, Hillman DW, Lingle WL, Rowland KM Jr, Wiesenfeld M, Flynn PJ, Fitch TR, Perez EA. Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes: North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336. *J Clin Oncol* 2009;27(1):11-15.

[39] Baselga J, Segalla JG, Roche H, Del Giglio A, Pinczowski H, Ciruelos EM, Filho SC, Gomez P, Van Eyll B, Bermejo B, Llombart A, Garicochea B, Duran MA, Hoff PM, Espie M, AA de Moraes, Ribeiro RA, Mathias C, Gil GM, Ojeda B, Morales J, Kwon RS, Li S, Costa F. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1484-91.

[40] Rugo HS, Stopeck AT, Joy AA, Chan S, Verma S, Lluch A, Liau KF, Kim S, Bycott P, Rosbrook B, Bair AH, Soulieres D. Randomized, placebo-controlled, double-blind, phase II study of axitinib plus docetaxel versus docetaxel plus placebo in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2459-65.

[41] Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Emerging targeted therapies for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 Jul 10;28(20):3366-79.

[42] Torrissi R, Bagnardi V, Cardillo A, Bertolini F, Scarano E, Orlando L, Mancuso P, Luini A, Calleri A, Viale G, Goldhirsch A, Colleoni M. Preoperative bevacizumab combined with letrozole and chemotherapy in locally advanced ER- and/or PgR-positive breast cancer: clinical and biological activity. *Br J Cancer* 2008;99(10):1564-71.

[43] Bidart FC, Mathiot C, Degeorges A, Etienne-Grimaldi MC, Delva R, Pivot X *et al.* Clinical value of circulating endothelial cells and circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients treated first line with bevacizumab and chemotherapy. *Ann Oncol* 2010 Sep;21(9):1765-71.

[44] Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC *et al.* Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*

2004 Aug 19;351(8):781-91.

[45] Guiu B, Petit JM, Bonnetain F, Ladoire S, Guiu S, Cercueil JP *et al.* Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. *Gut* 2010 Mar; 59(3):341-7.

[46] Ladoire S, Bonnetain F, Gauthier M, Zanetta S, Petit JM, Guiu S *et al.* Visceral fat area as a new independent predictive factor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with antiangiogenic agents. *Oncologist* 2011;16(1):71-81.

[47] Koutras AK, Fountzilas G, Makatsoris T,

Peroukides S, Kalofonos HP. Bevacizumab in the treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36(1):75-82.

[48] Schneider BP, Wang M, Radovich M, Sledge GW, Badve S, Thor A, Flockhart DA, Hancock B, Davidson N, Gralow J, Dickler M, Perez EA, Cobleigh M, Shenkier T, Edgerton S, Miller KD. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol* 2008; 26(28):4672-78.