

Cancer colorectal métastatique

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

<david.malka@igr.fr>

Ces résultats actualisés de l'essai de phase III CORRECT ont été présentés. Pour mémoire, cet essai contre placebo a évalué le régorafénib, un inhibiteur de tyrosine kinase oral multicibles (dont VEGFR1-3, PDGFR- α/β , FGFR1-2, TIE2, RET, KIT et BRAF/BRAF^{V600E}), à la dose de 160 mg/j, 3 semaines sur 4, chez 760 patients ayant un cancer colorectal métastatique (CCRm) et lourdement prétraités (la moitié environ ayant reçu au préalable au moins 4 lignes de traitement) mais encore en bon état général (statut de performance 0-1). Cette actualisation confirme le bénéfice significatif sur la survie globale (SG), critère de jugement principal de l'essai, apporté par le régorafénib (6,4 vs 5,0 mois ; rapport de risque [HR] : 0,79 ; $p = 0,0038$). La toxicité est dominée par le syndrome main-pied, l'hypertension artérielle et l'asthénie. Le régorafénib ajoute donc bien une nouvelle ligne à l'arsenal thérapeutique du CCRm et vient d'ailleurs d'être approuvé par la FDA (approbation par l'EMA en cours). Incidemment, il conforte le concept de blocage

continu, multi-lignes, de l'angiogenèse au cours du CCRm (Van Cutsem E *et al.* LBA18).

Ce concept de blocage continu de l'angiogenèse au cours du CCRm a été validé par l'étude TML, dans laquelle la poursuite du bévacizumab en deuxième ligne après progression en première ligne a amélioré significativement la survie sans progression (SSP) et la SG comparativement à une chimiothérapie de deuxième ligne seule. Trois communications ont présenté des résultats d'analyses de sous-groupes (selon l'âge, le type de chimiothérapie en première ligne et le statut tumoral KRAS) de cet essai, montrant un bénéfice significatif sur la SSP du maintien du bévacizumab associé à la chimiothérapie, dans tous les sous-groupes analysés. La SG était également augmentée dans le bras combiné pour l'ensemble des sous-groupes, sans atteindre toutefois la significativité statistique pour les patients de plus de 65 ans, ainsi que pour ceux traités en première ligne par oxaliplatine ainsi que pour ceux

ayant une tumeur avec mutation de KRAS, suggérant le possible impact péjoratif pronostique, voire prédictif de l'efficacité du bévacizumab, de ce statut mutationnel tumoral – une hypothèse déjà soulevée antérieurement dans des analyses rétrospectives de sous-groupes d'autres essais, mais non confirmées à ce jour (*tableau 1*). On peut bien sûr aussi évoquer une puissance statistique insuffisante pour nombre de ces analyses de sous-groupes. En tout état de cause, le caractère exploratoire de ces analyses ne modifie pas le résultat positif global de cette étude (Bouché O *et al.* A559P ; de Prado JM *et al.* A565P ; Österlund P *et al.* A571P).

Cela est étayé par de nouveaux résultats, ceux de l'essai BEBYP, qui viennent conforter ceux de l'essai TML. Cet essai de phase III du groupe italien GONO a également évalué l'intérêt de maintenir le bévacizumab en deuxième ligne en association à une chimiothérapie (par FOLFOX ou FOLFIRI) après progression sous traitement de première ligne associant une

Tableau 1. Etude TML.

	SSP (mois)				SG (mois)			
	CT + BEV	CT	HR [IC ₉₅]	p	C + BEV	CT	HR [IC ₉₅]	p
Âge < 65 ans	5,9	3,9 [0,55-0,80]	0,66	< 0,0001	11,6 [0,65-0,98]	9,9	0,79	0,027
Âge ≥ 65 ans	5,5	4,3	0,71 [0,57-0,87]	< 0,001	10,7	9,8	0,83 [0,66-1,04]	0,106
CT de 1 ^{re} ligne								
Oxaliplatine	6,2	4,2	0,68 [0,55-0,85]	0,0005	12,0	10,0	0,79 [0,62-1,00]	0,052
Irinotécan	5,4	3,8	0,67 [0,56-0,81]	< 0,0001	10,9	9,3	0,82 [0,67-1,00]	0,045
Statut KRAS								
Sauvage	6,4	5,4	0,61 [0,49-0,77]	< 0,0001	15,4	11,1	0,69 [0,53-0,90]	0,005
Muté	5,5	4,1	0,70 [0,56-0,89]	0,003	10,4	10,0	0,92 [0,71-1,18]	0,497

BEV : bévacizumab. CT : chimiothérapie. HR : hazard ratio. IC₉₅ : intervalle de confiance à 95 %. SG : survie globale. SSP : survie sans progression.

chimiothérapie au bévacicumab. Les critères d'inclusion étaient moins stricts que ceux de l'essai TML, les patients étant éligibles même en cas de progression précoce (dans les 3 mois) en première ligne et les schémas de chimiothérapie autorisés en première ligne plus divers (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, fluoropyrimidines en monothérapie). L'essai a été prématurément interrompu du fait des résultats positifs de l'essai TML, de sorte que 184 patients seulement ont été inclus au lieu des 262 requis pour démontrer un bénéfice de SSP avec un HR à 0,70 (objectif principal de l'essai). Malgré cet arrêt prématuré, l'essai est positif avec une SSP significativement augmentée chez les patients traités par chimiothérapie plus bévacicumab par rapport à ceux traités par chimiothérapie seule (6,8 vs 5,0 mois ; HR : 0,65 [0,48-0,89] ; $p = 0,006$). Les taux de contrôle tumoral (71 % vs 62 %) et de réponse objective n'étaient pas statistiquement différents dans les deux bras. Les données de SG ne sont pas encore matures (suivi médian : 18 mois). Le profil de tolérance a été sans particularité. TML, VELOUR (aflibercept en deuxième ligne, y compris après bévacicumab en première ligne), CORRECT et maintenant BEBYP : le concept de contrôle continu, multi-lignes de l'angiogenèse dans le traitement du CCRm se confirme (Masi G *et al.* LBA 17).

Tumeurs neuroendocrines

Les résultats de l'étude biologique ancillaire de l'essai de phase III RADIANT-3, qui avait permis l'enregistrement de l'évérolimus pour le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques avancées, en montrant un allongement significatif de la survie sans progression (SSP) comparativement au placebo (11 vs 4,6 mois, $p < 0,001$) (Yao *et al.* NEJM 2011), ont été présentés. Aucun des biomarqueurs solubles de la voie du VEGF (dosage Elisa) n'était prédictif de l'efficacité du traitement. En revanche, une concentration plasmatique faible de VEGF-A, de PIGF ou de VEGFR1 était associée à une SSP significativement plus longue, suggérant un impact pronostique. On peut s'interroger sur la pertinence de l'analyse de facteurs de l'angiogenèse, logique dans les TNE, pour la prédiction de l'effet d'un inhibiteur de mTOR (même si l'on a souligné les effets anti-angiogéniques poten-

Tableau 2. Etude BETTER.

	TNE duodéno-pancréatiques (n = 34)	TNE intestinales (n = 49)
Réponse tumorale (%)	51 %	13 %
Stabilité tumorale (%)	49 %	81 %
Contrôle tumoral (%)	100 %	94 %
SSP (mois) [IC95 %]	23,7 mois [13,1-non atteinte]	23,4 mois [13,2-non atteinte]
SG (mois)	Non atteinte	Non atteinte
SG à 24 mois (%)	88 %	85 %

tiels de cette classe médicamenteuse)... (Yao J *et al.* A11540).

L'actualisation de l'essai de phase III contre placebo qui avait démontré un bénéfice de SSP et de survie globale avec le sunitinib chez des patients atteints de TNE pancréatique (Raymond *et al.* NEJM 2011) a été présentée. Dans cette analyse actualisée, le bénéfice en SG n'atteint pas la significativité statistique, soit du fait d'une puissance insuffisante (l'essai ayant été interrompu prématurément du fait de l'efficacité), soit du fait du *cross-over* au moment de la progression tumorale (69 % des patients) (Faivre S *et al.* A11550).

L'essai multicentrique de phase II espagnol PAZONET a évalué le pazopanib, un inhibiteur de tyrosine kinase oral de VEGFR, PDGFR et KIT, chez 41 patients avec TNE pancréatique ou extra-pancréatique métastatique en progression. Le taux de réponse objective a été de 7 % et le taux de contrôle tumoral de 85 %. La SSP médiane a été de 48 semaines (IC95 % : 14-83). Le taux de contrôle tumoral et la SSP étaient presque équivalents

chez les patients prétraités par anti-angiogéniques ou inhibiteurs de mTOR. La tolérance a été acceptable. Le pazopanib semble donc avoir une activité prometteuse dans les TNE avancées, et ce indépendamment des traitements antérieurement reçus, toutefois majoritairement à base de thérapies ciblées, et non de chimiothérapies cytotoxiques, dans cet essai (Grande E *et al.* A11570).

Les résultats actualisés de l'essai de phase II multicentrique français BETTER ont été présentés. Dans cette étude, 34 patients avec TNE duodéno-pancréatique bien différenciée et progressive ont été traités par une association de streptozotocine, 5-fluorouracile et bévacicumab. Les résultats d'efficacité sont prometteurs (tableau 2). La tolérance a été satisfaisante, l'effet indésirable le plus fréquent étant l'hypertension artérielle. À noter qu'aucun cas de protéinurie grade 3-4 imputable au bévacicumab n'a été observé, malgré l'association avec la streptozotocine (Seitz JF *et al.* A1159P). Pour les 49 patients atteints de TNE digestive (là aussi bien différenciée et progressive) traités par capécitabine et bévacicumab, les résultats sont – de façon attendue – moins spectaculaires en termes de taux de réponse, mais encourageants en termes de SSP ou SG, et le bénéfice clinique suggère appréciable dans un sous-groupe de tumeurs orphelines d'un standard valide de chimiothérapie (Walter T *et al.* A1160P).



Conflits d'intérêts : Consultant : Roche, Keocyt, Imclone, Bayer. Honoraires : Sanofi-Aventis, Pfizer, Novartis, Amgen, Merck Serono, Bayer. Subvention de recherches : Roche, Amgen, Merck Serono.