

Cancers digestifs

Les anti-angiogéniques dans le traitement des cancers colorectaux avancés

Emmanuel Mitry, Hôpital Ambroise Paré, service Hépatogastroentérologie et Oncologie digestive, Boulogne-Billancourt

De nouvelles informations concernant l'efficacité et la tolérance du bevacizumab dans le traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques ont été fournies par des données actualisées des cohortes BRiTE et FIRST BEAT.

Études BRiTE et FIRST BEAT

Plus de 3 800 patients, *a priori* moins sélectionnés que dans les essais, ont été inclus. Aucune toxicité inattendue n'a été observée et les fréquences des principales toxicités liées au bevacizumab étaient comparables à celles rapportées antérieurement. Le taux de perforations digestives était de 1,7 % dans la cohorte BRiTE, survenant le plus souvent dans les trois premiers mois de traitement. Une tumeur primitive en place, la réalisation récente d'une rectosigmoïdoscopie ou d'une coloscopie et une radiothérapie adjuvante antérieure étaient des facteurs majeur (non significativement) le risque de perforation, contrairement à la prise d'AINS ou d'aspirine, à des antécédents d'ulcère gastrique ou à l'existence d'une diverticulose qui ne semblaient pas associés à une augmentation du risque de perforation (Sugrue *et al.*, abstract 3535). Un traitement chirurgical des métastases hépatiques chez des patients traités par chimiothérapie plus bevacizumab est possible sans augmentation de la morbidité ou mortalité postopératoire, sous réserve d'arrêter le traitement par bevacizumab six à huit semaines avant la chirurgie (Michael *et al.*,

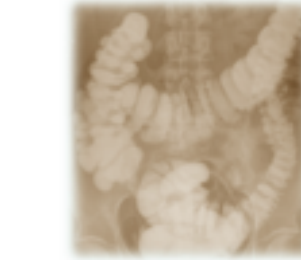
abstract 3523). Une autre étude a montré la faisabilité d'une chimiothérapie préopératoire associant capécitabine, oxaliplatine et bevacizumab chez des patients ayant des localisations secondaires hépatiques potentiellement curables par résection chirurgicale (Gruenbenger *et al.*, abstract 3546).

Bevacizumab chez les patients de mauvais pronostic

Une analyse rétrospective des données de l'étude de Hurwitz *et al.* avec une analyse des patients selon les trois groupes pronostiques définis par Koehne *et al.* a montré que l'adjonction de bevacizumab au schéma IFL améliorait la survie des patients par rapport à un traitement par IFL dans tous les groupes et même chez les patients ayant un mauvais pronostic (Kabbinnar *et al.*, abstract 3539).

Modalités d'administration du bevacizumab

Les recommandations actuelles sont d'administrer le bevacizumab en 90 minutes lors de la première injection, 60 minutes lors de la seconde, puis en 30 minutes lors des injections ultérieures en cas de bonne tolérance. Saltz *et al.* ont rapporté l'expérience du MSKCC : aucune complication allergique n'a été observée chez 464 patients pour qui le bevacizumab a été administré en 30 minutes d'emblée. Les auteurs concluent qu'il est possible d'utiliser un débit de 0,5 mg/kg/min d'emblée, soit



10 minutes environ pour une dose de 5 mg/kg (Saltz *et al.*, abstract 3542).

Bevacizumab et oxaliplatine (étude TREE-2)

Les résultats actualisés des études TREE 1 et TREE 2 ont également été rapportés. Les données concernant la tolérance, le taux de réponse et la survie sans progression étaient connus, mais les données de survie globale n'avaient à ce jour jamais été présentées. Pour l'étude TREE 2, la survie médiane était de 26 mois dans le bras FOLFOX + bevacizumab, 20,7 mois dans le bras bFOL (5FU bolus + oxaliplatine) + bevacizumab et 27 mois pour le bras CAPOX (capécitabine + oxaliplatine) + bevacizumab. Globalement, la survie médiane des patients était de 18,2 mois dans l'étude TREE 1 et de 24,4 mois dans l'étude TREE 2. Ces données, non randomisées, suggèrent donc une amélioration de l'efficacité des schémas à base d'oxaliplatine lorsqu'on ajoute le bevacizumab (Hochster *et al.*, abstract 3510).

PTK-ZK : études CONFIRM-1 et CONFIRM-2

Le PTK-ZK est une petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase ciblant les récepteurs du VEGF. Lors de l'ASCO 2005, les résultats de l'étude CONFIRM 1 (chimiothérapie de 1^{re} ligne par FOLFOX *versus* FOLFOX + PTK-ZK) avaient montré l'absence d'amélioration de la survie sans

progression et suggéré une efficacité du PTK-ZK dans le sous-groupe de patients ayant un taux élevé de LDH. L'étude CONFIRM 2 comparait également les schémas FOLFOX 4 + PTK-ZK et FOLFOX 4, mais en traitement de seconde intention chez des patients ayant progressé sous irinotécan. L'objectif principal de l'étude, montrer une amélioration de la survie globale, n'a pas été atteint puisque la survie était de 12,1 mois chez les patients recevant le PTK-ZK contre 11,8 mois chez ceux qui étaient traités par FOLFOX seul ($p = 0,511$). Comme dans l'étude CONFIRM1, il existait une tendance à l'amélioration de la survie et une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients ayant un taux élevé de LDH et traités par PTK-ZK (5,6 mois *versus* 3,8 mois, $p < 0,001$) (Koehne *et al.*, abstract 3508).

Association irinotécan-cisplatine-bevacizumab dans le traitement des cancers œsogastriques

Une étude de phase II a évalué l'activité et la tolérance du bevacizumab associé à l'irinotécan et au cisplatine en traitement de première ligne des cancers œsogastriques avancés (Shah *et al.*, abstract 4020). Chez 47 patients, le taux de réponse était de 66,7 %, la survie sans progression médiane de 9 mois, et la médiane de survie de 12,6 mois. Le profil de toxicité de l'association cisplatine-irinotécan n'était pas modifié. Parmi les 35 patients avec une tumeur primitive en place, 2 perforations et 1 hémorragie digestive haute ont été observées. L'activité très prometteuse de l'association bevacizumab-chimiothérapie mérite certainement d'être confirmée en phase III. ▲