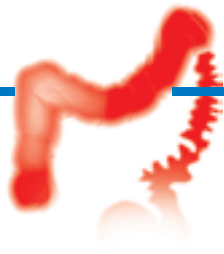


# Le côlon



## Traitements anti-angiogéniques dans les cancers colorectaux, quelle stratégie thérapeutique depuis le bevacizumab ?

Michel Ducreux

Service de cancérologie digestive, Institut Gustave Roussy, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex

Le cancer colorectal est la seconde cause de décès par cancer dans le monde. Il est estimé que 783 000 nouveaux cas environ de cancer du côlon sont diagnostiqués annuellement. Les patients présentant un cancer colorectal non métastaté ont un risque important de récurrence et de décès malgré une résection complète et un traitement initial adjuvant. En tout, environ 50 % à 60 % des patients vont développer une récurrence locale ou une métastase à distance avec une survie à cinq ans de moins de 5 %. La démonstration de l'efficacité du bevacizumab dans les premiers essais cliniques puis sa mise sur le marché ont profondément bouleversé la stratégie de prise en charge du cancer colorectal. De nombreuses questions stratégiques ont vu le jour dont certaines ont déjà reçu une réponse partielle ou complète.

### Le bevacizumab en première ligne : oui indiscutablement avec l'irinotecan

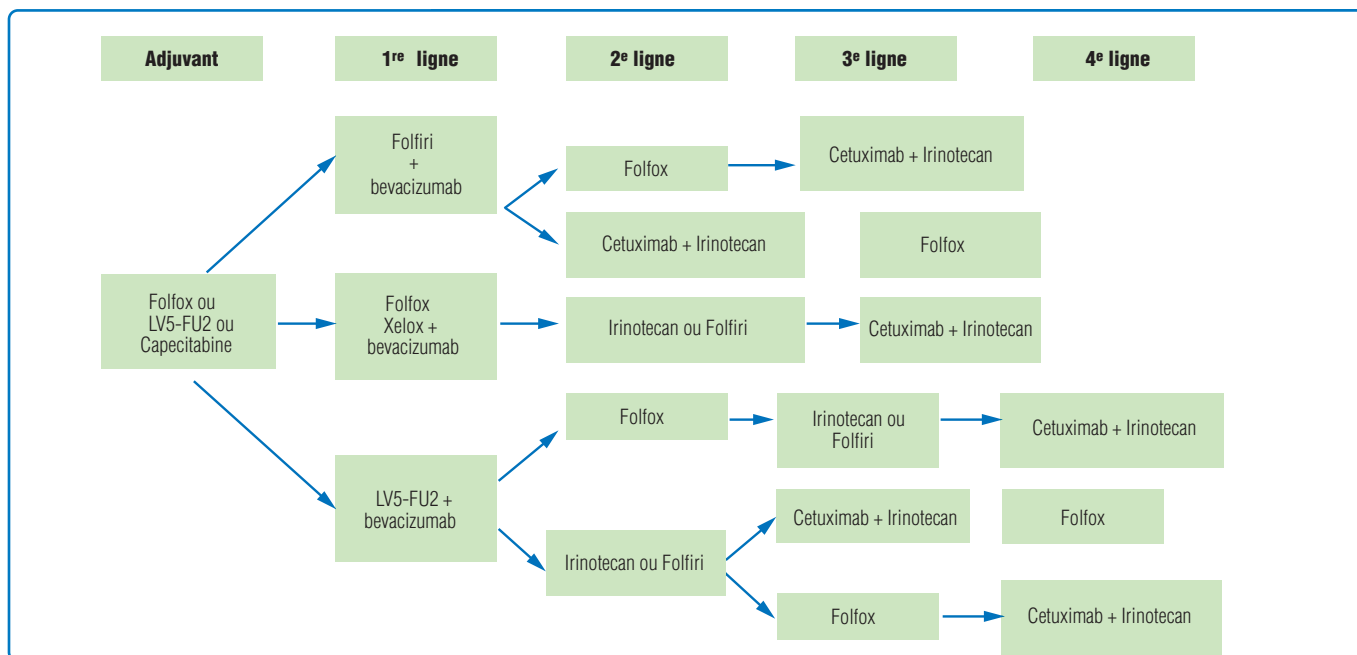
Un large essai de phase III a démontré que le bevacizumab améliorait l'efficacité d'une chimiothérapie combinée de première ligne associant le 5-FU, l'acide folinique et l'irinotecan chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique [1]. Il s'agissait du premier essai montrant qu'un traitement anti-angiogénique pou-

vait prolonger la survie. Le critère de jugement principal était la survie globale. Huit cent quinze patients ont été randomisés pour recevoir soit l'IFL (irinotecan/5-FU/acide folinique) soit la combinaison IFL + bevacizumab. La médiane de survie a été améliorée passant de 15,6 à 20,3 mois ( $p = 0,00003$ ) lorsque le bevacizumab était ajouté à l'IFL. La survie sans progression était également améliorée (6,24 *versus* 10,6 mois ;  $p < 0,00001$ ), le taux de réponse également (25 % *versus* 45 % ;  $p = 0,0029$ ), ainsi que la durée de réponse (7,1 *versus* 10,4 mois ;  $p = 0,0014$ ). La combinaison IFL-bevacizumab était bien tolérée avec comme toxicités spécifiques des hypertensions artérielles de grade 3 aisément contrôlées par l'utilisation des traitements oraux. Ces hypertensions artérielles étaient clairement plus fréquentes dans le bras du bevacizumab (10,9 % *versus* 2,3 %). Des perforations digestives et des difficultés de cicatrisation post-opératoire ont également été identifiées comme étant des complications liées à l'utilisation du bevacizumab et nécessitant une certaine prudence à la prescription. Compte tenu du profil de toxicité spécifique du bevacizumab, il est estimé de manière grossière que 60 à 75 % des patients ayant un cancer colorectal reçoivent ou pourraient recevoir le bevacizumab en première ligne.

### Le bevacizumab avec d'autres chimiothérapies que le Folfiri en première ligne ?

La réponse donnée à cette question varie d'un continent à l'autre. L'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis a inclus tous les schémas à base de 5-FU et plus de la moitié des malades traités avec du bevacizumab le reçoivent en association avec une chimiothérapie de type Folfiri. Au niveau européen, le choix a été fait de restreindre les chimiothérapies pour lesquelles des données étaient disponibles, il était ainsi initialement possible d'associer le bevacizumab à un schéma à base d'irinotecan, mais aussi à un schéma à base de 5-FU seul sur les données de l'étude AVF2192 [2] réalisée chez plus de 200 patients inéligibles pour l'essai IFL *versus* IFL-bevacizumab. Ces patients ont été randomisés pour recevoir du 5-FU et de l'acide folinique avec ou sans bevacizumab. L'adjonction de l'anti-angiogénique améliorait significativement la survie sans progression et il existait une tendance à l'amélioration de la survie globale avec une augmentation de 29 %, cependant non significative compte-tenu de l'effectif limité.

En ce qui concerne la combinaison avec un schéma à base d'oxaliplatine, il a fallu attendre les résultats d'une grande étude internationale comparant 5-FU + acide



**Figure.** Les options thérapeutiques dans le traitement du cancer colorectal depuis le bevacizumab.

folinique et oxaliplatine (Folfox 4) versus capecitabine + oxaliplatine (schéma Xelox) avec ou sans bevacizumab récemment présentés [3]. Ces résultats sont un peu décevants dans la mesure où si l'objectif principal de l'étude est atteint, à savoir une augmentation significative de la survie sans progression qui passe de 8 mois sans bevacizumab à 9,4 mois avec (odds ratio = 0,83 ;  $p = 0,002$ ), cette amélioration de la survie sans progression apparaît inférieure à celle observée avec les combinaisons à base d'irinotecan (elle était de plus de 4 mois dans l'étude princeps). En outre, l'amélioration de la survie sans progression avec le schéma Xelox était significative (+ 1,4 mois), alors qu'il n'y avait pas d'amélioration observée avec le schéma Folfox 4.

### Tumeur primitive en place et bevacizumab ?

Des données de plus en plus importantes rapportaient une efficacité telle de la chimiothérapie qu'il apparaissait de moins en moins utile de proposer une résection de la tumeur primitive avant mise en route d'une chimiothérapie pour cancer colorectal avec métastases synchrones ; les données étayant cette attitude thérapeutique restent cependant rétrospectives. Le risque de saignement ou de perforation a fait suggérer à certains auteurs qu'il s'avérerait nécessaire de réséquer la tumeur primitive avant d'entreprendre une chimiothérapie comportant du bevacizumab

en cas de métastases synchrones, ce d'autant qu'il est apparu que le fait de laisser la tumeur en place multipliait par 3 le risque d'hémorragie ou de perforation. Aucune donnée de la littérature ne permet de trancher clairement cette problématique et un essai du groupe Prodigé devrait être activé dans les semaines à venir pour répondre à cette question.

### Le bevacizumab en seconde ligne : oui indiscutablement avec l'oxaliplatine

À l'inverse des résultats de première ligne, l'amélioration de l'efficacité de la chimiothérapie de type Folfox en seconde ligne par l'adjonction de bevacizumab ne fait pas de doute après présentation des résultats d'une étude randomisée de phase III qui a inclus 822 patients traités en seconde ligne par Folfox + bevacizumab ou Folfox seul ou bevacizumab seul [4]. Dans cette étude de seconde ligne, pour des raisons peu claires, le bevacizumab était donné à une dose double de celle utilisée dans les études de première ligne, soit 10 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines. En ce qui concerne la comparaison des bras Folfox ( $n = 289$  patients) et Folfox + bevacizumab ( $n = 290$ ), l'âge médian était de 61 ans dans les deux bras, l'état général était conservé (OMS 0-1) chez 95 % des patients. La médiane de survie globale a été augmentée par l'adjonction de bevacizumab atteignant 12,5 mois alors qu'elle

n'était que de 10,7 mois avec le Folfox seul ( $p = 0,003$ ). La survie sans progression était également significativement supérieure dans le groupe traité par Folfox + bevacizumab puisqu'elle atteignait 7,4 mois, alors qu'elle n'était que de 5,5 mois avec la chimiothérapie seule.

### Le bevacizumab en énième ligne : non indiscutablement (au mieux à réévaluer en essai clinique)

Une étude de phase II publiée récemment a évalué l'efficacité d'une chimiothérapie à base de 5-FU, acide folinique, bevacizumab chez des patients résistant à la fois à une chimiothérapie à base d'irinotecan et à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine [5]. Sur les 100 premiers patients inclus, le taux de réponse évalué par un panel externe était de 1 %, la médiane de survie sans progression était de 3,5 mois et la survie globale de 9 mois. Ces chiffres de survie ne sont pas si mauvais, mais la faible efficacité observée ne permet pas de recommander l'utilisation du bevacizumab au-delà de la seconde ligne de traitement.

### Faut-il poursuivre le bevacizumab chez un patient qui est en pause de chimiothérapie ?

La question de l'intérêt de la maintenance d'une thérapie anti-angiogénique après arrêt de la chimiothérapie reste complètement posée. La nature même de l'action

des anti-angiogéniques inciterait à penser que ces traitements dits « cytostatiques » ont une place lorsque la chimiothérapie est arrêtée pour pause thérapeutique. L'intérêt des pauses thérapeutiques au cours des chimiothérapies des cancers colorectaux a été évoqué par deux essais récents français (Optimox 2 – groupe Gercor) et italien montrant que l'arrêt temporaire de la chimiothérapie ne fait pas courir de risque au patient ayant des métastases de cancer colorectal non accessibles à une résection. L'intérêt de prolonger la réponse obtenue par la poursuite du traitement anti-angiogénique est à l'évidence une excellente question stratégique sans réponse avant plusieurs années.

### Faut-il poursuivre le bevacizumab chez un patient ayant progressé sous chimiothérapie associée au bevacizumab ?

Cette question n'a pas non plus de réponse claire à ce jour. Dans la pratique courante aux États-Unis, le bevacizumab est poursuivi chez plus d'un patient sur deux lors du passage en seconde ligne de chimiothérapie. L'effet synergique apporté par les biothérapies anti-angiogéniques pourrait perdurer au-delà de la première ligne de chimiothérapie et être indépendante de la chimiothérapie associée, mais là encore les études cliniques stratégiques manquent pour apporter une réponse à cette question.

### Le bevacizumab chez les personnes âgées

L'étude comparant 5-FU + acide folinique avec ou sans bevacizumab [2] était destinée aux patients ne pouvant recevoir une chimiothérapie lourde de type IFL. De ce fait, la moyenne d'âge des patients inclus était supérieure à 70 ans sans surtoxicité observée chez les patients recevant le bevacizumab. Dans l'étude observationnelle Brite incluant plus de 1 900 patients, l'âge supérieur à 65 ans (896 patients) était un facteur de mauvais pronostic de survie. En revanche, il n'existait pas de différence de profil de toxicité entre les deux groupes.

### Le bevacizumab avant chirurgie : oui sans problème

Il existe de plus en plus de données dans la littérature confirmant que l'utilisation d'anti-angiogéniques et de bevacizumab en particulier n'est pas incompatible avec la résection seconde de métastases hépatiques. Une étude récemment présentée a comparé les complications post-opératoires dans un groupe de 81 patients traités par chimiothérapie associée à du bevacizumab à celles survenues dans un groupe de 44 patients traités par chimiothérapie seule [6]. Le délai médian depuis la dernière perfusion de bevacizumab était de 58 jours, l'administration ou non de bevacizumab et délai inférieur ou supérieur à 60 jours avant la chirurgie n'avait pas de valeur prédictive de la survenue de complications post-opératoires. L'étude observationnelle First Beat a trouvé des résultats similaires chez 110 patients opérés après avoir reçu une chimiothérapie associée à du bevacizumab. Il est donc logique, par prudence, de recommander d'arrêter le bevacizumab 6 semaines avant la chirurgie hépatique, mais celle-ci est possible sans problème après administration de ce médicament.

### Le bevacizumab seul anti-angiogénique actif ?

Dans le domaine des anti-angiogéniques, aucun concurrent n'est venu pour l'instant disputer la place du bevacizumab, que ce soit en première ligne ou au-delà. Le seul challenger le PTK-ZK a échoué, les essais Confirm 1 et Confirm 2 s'étant tous les deux soldés par un échec [7]. L'essai Confirm 1 évaluait chez plus de 1 000 patients l'intérêt de l'adjonction du PTK ZK inhibiteur de tyrosine kinase à un schéma de type Folfox. Il n'y avait aucune différence de survie entre les deux groupes de patients. L'étude Confirm 2 posait la même question chez des patients en situation d'échec à une première ligne de chimiothérapie chez 855 patients, la seule différence observée était une amélioration de 5 semaines de la survie sans progression. Une analyse en sous-groupes discutable trouvait un bénéfice chez des patients ayant une augmentation des LDH. Cet inhibiteur de VEGF n'a pour l'instant aucune place en routine.

### Les anti-angiogéniques face aux autres thérapies ciblées

Le bevacizumab s'est rapidement positionné en première ligne de traitement des cancers colorectaux, alors que le cetuximab anticorps anti-EGFR se positionnait en situation de recours chez des patients résistant à l'irinotecan. Des résultats en seconde et première ligne évaluant l'intérêt de l'adjonction du cetuximab et du panitumumab, un autre anticorps anti-EGFR, sont attendus mi-2007. Ces résultats pourraient bousculer la hiérarchie des traitements médicaux des cancers colorectaux, alors que le positionnement stratégique des nouveaux agents est à peine stabilisé.

### Les anti-angiogéniques en adjuvant

Les anti-angiogéniques en général et le bevacizumab en particulier n'ont à ce jour aucune place dans le traitement adjuvant des cancers colorectaux. L'étude internationale Avant étudie la place du bevacizumab en situation adjuvante après résection d'un cancer du côlon. Les inclusions dans cette étude devraient se terminer dans quelques mois, un recul de 3 ans sera nécessaire pour en avoir les premiers résultats.

### Conclusion

L'arrivée du bevacizumab a fait naître de nombreux espoirs et soulever de nombreuses questions stratégiques. Il est probable qu'il sera impossible de répondre à toutes ces questions stratégiques à l'aide d'une approche purement clinique. La recherche translationnelle et la détermination de marqueurs prédictifs d'efficacité devraient permettre de concentrer les efforts sur les questions les plus pertinentes.

### Références

1. Hurwitz H, et al. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-42.
2. Kabbinavar FF, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 23 : 249.
3. Cassidy J, et al. *Ann Oncol* 2006 ; 17 (Suppl. 9).
4. Giantonio BJ, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1s.
5. Chen HX, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3354-60.
6. Kesmodel SB. *ASCO GI* 2007 ; abstract 234.
7. Major P, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3529.