

Cancers colorectaux

Oxaliplatine + bevacizumab en traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques

Emmanuel Mitry,

APHP Ambroise Paré, service Hépatogastroentérologie et Oncologie digestive, Boulogne-Billancourt

Les premiers résultats, très attendus, de l'étude NO16 966 [1] évaluant l'intérêt d'un traitement par oxaliplatine + bevacizumab en traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques ont été rapportés lors du récent congrès de l'ESMO qui s'est déroulé à Istanbul fin septembre 2006.

Dans cette étude de phase III avec plan factoriel 2x2, les patients étaient traités selon quatre bras thérapeutiques : XELOX (capécitabine + oxaliplatine) ± bevacizumab ou FOLFOX 4 ± bevacizumab. Les deux objectifs principaux de l'étude étaient de montrer : 1) la non-infériorité du XELOX par rapport au FOLFOX et 2) la supériorité de l'association chimiothérapie + bevacizumab sur la chimiothérapie seule. Le critère d'évaluation pour ces objectifs était la survie sans progression (SSP).

Deux mille trente-quatre patients ont été inclus entre juin 2003 et février 2005, sans différence entre les bras en ce qui concerne les principales caractéristiques cliniques et tumorales.

Le premier objectif de l'étude a été atteint puisque la non-infériorité du schéma XELOX sur le schéma FOLFOX a été démontrée. La SSP médiane des patients traités par FOLFOX (avec ou sans bevacizumab) était de 8,5 mois contre 8 mois pour les patients traités par XELOX (avec ou sans bevacizumab), HR = 1,04 [IC 97,5 % = 0,93-1,16].

Le deuxième objectif de l'étude est également atteint : la SSP médiane était significativement supérieure chez les patients recevant le bevacizumab par rapport aux patients traités par chimiothérapie plus placebo : 9,4 *versus* 8 mois, HR = 0,83, p = 0,023. Une analyse par sous-groupe a toutefois montré que cette différence n'était significative que dans le sous-groupe



XELOX (SSP médiane XELOX + bevacizumab : 9,3 mois, XELOX seul : 7,4 mois, HR = 0,67, p = 0,026). Pour le sous-groupe des patients traités par FOLFOX, la SSP en cas de traitement FOLFOX + bevacizumab était de 9,4 mois contre 8,6 après traitement par FOLFOX seul, cette différence n'était pas statistiquement significative (HR = 0,89, p = 0,18).

La tolérance de l'association chimiothérapie + bevacizumab était acceptable, et notamment meilleure que ce qui avait été observé dans les études précédentes. En particulier, le taux de perforation intestinale était de 0,6 %, le taux d'hémorragie sévère était de 1,9 % et le taux d'HTA grade 3-4 n'était que de 3,7 %. La mortalité à 60 jours était de 2 % contre 1,6 % dans les bras sans bevacizumab.

Il s'agit donc d'une étude positive, puisque

les deux objectifs principaux ont été atteints. Toutefois, les impressions sont un peu mitigées, et les résultats de l'association FOLFOX-bevacizumab ont été considérés comme décevants. Bien que l'amélioration de la SSP soit globalement significative avec le bevacizumab, ce qui confirme l'intérêt de cette thérapie, le bénéfice apporté est en deçà de ce qui était espéré. Si l'on compare à l'étude Hurwitz où l'ajout de bevacizumab permettait une amélioration de 4,4 mois de la SSP médiane par rapport au groupe chimiothérapie (IFL) seule, le bénéfice en SSP n'est que de 1,8 mois dans la présente étude. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ces résultats. L'une d'elle serait un arrêt prématuré du bevacizumab chez des patients non progressifs mais présentant une toxicité notamment liée à l'oxaliplatine. Comparativement à l'étude Hurwitz, un arrêt précoce du bevacizumab, (le plus souvent non lié à une toxicité liée au bevacizumab), est survenu environ trois fois plus fréquemment. Cette « mauvaise utilisation » de l'association avec un arrêt trop précoce du bevacizumab est-elle la raison des résultats observés ? Le bénéfice du bevacizumab est-il moindre lorsqu'il est associé à une bonne chimiothérapie à base de 5FU infusional (par rapport au 5FU bolus du schéma IFL) ? Les résultats des études TREE-2 et E3200 (FOLFOX4 + bevacizumab) ne sont cependant pas en faveur de ces hypothèses. L'action du bevacizumab est-elle différente lorsqu'il est associé à l'oxaliplatine ou l'irinotécan ? Ces questions restent pour le moment sans réponse satisfaisante et devront être prises en compte lors de futures études. ▲

1. Cassidy J, *et al.* ESMO 2006-10-31. http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/17/suppl_9/NP