

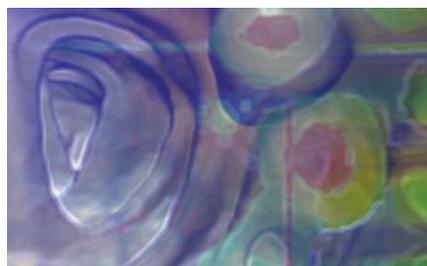
Bevacizumab en traitement adjuvant du cancer du côlon : premier essai non transformé

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif

<malka@igr.fr>

L'essai de phase III ouvert C-08 du NSABP a comparé chez 2 710 patients avec cancer du côlon de stade II (25 %) ou III (stratifiés sur le nombre de ganglions positifs : N1 : 45 % ; N2 : 30 %) une chimiothérapie bimensuelle par FOLFOX-6 modifié (oxaliplatine 85 mg/m²) pendant 6 mois (n = 1 356) à une chimiothérapie par FOLFOX-6 modifié plus bevacizumab (5 mg/kg) pendant 6 mois puis bevacizumab bimensuel seul pendant encore 6 mois (n = 1 354). Le suivi médian a été de 35,6 mois. Les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les deux bras. La toxicité sévère (grade 3-4) imputable au bevacizumab était attendue : hypertension artérielle (12,0 % versus 1,8 %), protéinurie (2,7 % versus 0,8 %) et troubles de cicatrisation (1,7 % versus 0,3 %) [p < 0,001], mais n'a généralement pas entravé la poursuite du traitement à son terme (durée médiane : 11,5 mois). La survie sans maladie (DFS) à 3 ans (critère de jugement principal) a été de 77,4 % dans le bras combiné, contre 75,5 % dans le bras contrôle (HR : 0,89 ; p = 0,15). À 1 an (analyse planifiée), c'est-à-dire à la fin du traitement de maintenance par bevacizumab dans le bras expérimental et à 6 mois de la fin de la chimiothérapie dans les deux bras,



la différence était très significative en faveur du bras avec bevacizumab (94,3 % versus 90,7 % ; HR : 0,60 ; p = 0,0004), puis s'éteignait ensuite pour perdre sa significativité à 3 ans (interaction temps-traitement : p = 0,001). Ainsi, en ne considérant que les patients indemnes de récurrence à 1 an, les courbes de DFS étaient strictement superposées (HR : 1,07 ; p = 0,48). L'analyse selon le stade (II ou III) était tout aussi non significative : HR à 0,82 (p = 0,35) et 0,90 (p = 0,25), respectivement.

Fait important, il n'y a pas eu d'évidence d'un effet rebond (ou autre effet délétère, par exemple «sélection» de récurrences métastatiques plus difficiles à traiter) après arrêt du bevacizumab : il y a ainsi eu dans le bras combiné moins de récurrences (227 versus 248) et de décès (132 versus 146), et des chiffres similaires de seconds cancers colorectaux primitifs (47 versus 46), de survie à 2 ans post-récurrence (37 % versus 41 %) et de réci-

dives multisites métastatiques (18 % dans les deux bras). Les arguments expérimentaux accumulés avec divers anti-angiogéniques dans différents modèles animaux suggérant la possibilité d'un effet rebond après arrêt du traitement (cf. page 13) ne sont donc apparemment pas vérifiés ici.

En conclusion, le bevacizumab, *tel qu'utilisé dans cette étude* – en association avec FOLFOX pendant 6 mois, puis administré seul pendant 6 mois supplémentaires –, n'est donc pas efficace pour prolonger de façon statistiquement significative la DFS à 3 ans après résection d'un cancer du côlon de stade II ou III. Mais il y a eu un effet positif (au demeurant marqué), malheureusement transitoire, de l'addition du bevacizumab sur le risque de récurrence. Le bevacizumab semble donc capable d'agir sur la maladie micro-métastatique, mais uniquement tant qu'il est administré. Faut-il alors prolonger la durée d'administration du bevacizumab ? Peut-être. Faut-il l'associer à une chimiothérapie de maintenance ? À voir. On attend avec impatience les résultats de l'essai AVANT, de conception proche, mais aussi les essais en adjuvant dans d'autres indications (cancer du sein...) (Wolmark N *et al.*, résumé LBA4).