



# Cancers digestifs

David Malka

Institut Gustave Roussy, Université Paris-Sud, Villejuif, France

<david.malka@gustaveroussy.fr>

## Cancer colorectal

### Traitement adjuvant

L'essai de phase 3 QUASAR2 a évalué l'intérêt du bévacizumab pendant 48 semaines associé à la capécitabine (8 cycles soit 24 semaines) en traitement adjuvant chez 1 941 patients après résection R0 d'un cancer du côlon (n = 1 715 [88 %]) ou du rectum (n = 226 [12 %]) de stade II à haut risque (T4, embolies lymphatiques, engainements périnerveux, obstruction ou perforation ; n = 744 [38 %]) ou III (n = 1 197 [62 %]) [1].

L'objectif principal de l'étude (augmenter la survie sans récurrence [SSR] à 3 ans de 66 % à 72 %) n'a pas été atteint (75,4 % dans le bras combiné vs 78,4 % dans le bras monothérapie). De même, la survie globale (SG) à 3 ans n'était pas différente (87,5 % vs 89,4 %). En outre, certains événements indésirables comme l'hypertension artérielle (33,4 vs 7,8 %), le syndrome main-pied de grade 3-4 (26,8 % vs 20,9 %, p = 0,002), les épistaxis (13,8 % vs 1,3 %, p < 0,001) et les décès toxiques (1,9 % vs 0,9 %, p = 0,05) ont été plus fréquents dans le bras combiné.

Après les deux grands essais de phase 3 négatifs AVANT et NSABP C-08, l'essai QUASAR2 confirme que le bévacizumab n'a pas de place dans le traitement adjuvant du cancer colorectal (CCR).

### Première ligne métastatique

Des résultats actualisés de l'étude FIRE-3 ont été présentés [2]. Pour mémoire, cet essai allemand comparait (pour la première fois en

phase 3) cétuximab et bévacizumab en association à une chimiothérapie par FOLFIRI en première ligne de traitement chez 735 patients avec CCR métastatique (CCRM) non résécable. L'essai était négatif pour son critère de jugement principal (taux de réponse objective tumorale [RO] en intention de traiter) ainsi que pour la survie sans progression (SSP) chez les patients avec tumeur RAS sauvage (exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS ; n = 400). En revanche, il avait montré une augmentation, inexpliquée à ce jour, de la SG (33,1 vs 25,6 mois, p = 0,011), dans le bras cétuximab [3].

Une des hypothèses avancées pour expliquer cette différence de SG postule que le cétuximab entraînerait une RO plus précoce et plus profonde que le bévacizumab, mais pas plus durable. Ainsi, la SSP serait similaire, mais ensuite, à pente évolutive égale, le temps pour parvenir à une masse tumorale létale serait allongé d'autant dans le bras cétuximab. C'est ce que suggèrent les résultats actualisés présentés (tableau 1) [2]. Toutefois, si cette hypothèse est très intéressante, les résultats récents ne permettent pas de la confirmer.

L'étude américaine CALGB/SWOG 80405 a elle aussi été actualisée en fonction du statut RAS complet [4]. Pour mémoire, cette deuxième étude de phase 3 comparait cétuximab et bévacizumab en association à une chimiothérapie en première ligne de traitement du CCRM. L'étude n'avait montré, lors de sa présentation en session présidentielle au congrès de l'ASCO en juin dernier, aucune diffé-

rence de SG (29,0 mois vs 29,9 mois) dans une population de patients (avec tumeur KRAS exon 2 sauvage) plus large que FIRE-3 (1 137 patients).

Dans cette étude très multicentrique, seuls 621 patients (55 %) ont pu être analysés pour RAS, laissant une population avec tumeur RAS sauvage de 526 patients (95 nouvelles mutations RAS [15,3 %], vs 16 % dans FIRE-3). Dans cette population, les SSP et SG restaient similaires dans les deux bras (tableau 1), ainsi que dans les sous-groupes selon la chimiothérapie (FOLFOX [75 %] ou FOLFIRI [25 %]). Seul le taux de RO, non rapporté à l'ASCO, était en faveur du cétuximab.

Parmi les 180 patients opérés de leurs métastases (16 % de la population totale de l'étude), 105 étaient inclus dans le bras cétuximab (et avaient eu un taux de RO de 68 %) et 75 dans le bras bévacizumab (RO : 82 %) [5]. Alan Venook a avancé lors de la présentation de ces résultats que les chirurgiens américains avaient peut-être été plus réticents à opérer les patients dans le bras bévacizumab, ou à attendre 5-6 semaines avant de pouvoir le faire... La résection a été considérée comme complète (R0 ou R1) chez 132 patients (12 %) : leur SSR médiane a été de 15,9 mois et leur SG médiane de 64,7 mois, sans différence selon le bras de traitement. En conclusion, les résultats actualisés en fonction du statut RAS de FIRE-3 et CALGB/SWOG 80405 confirment les résultats précédents : taux de RO supérieur avec le cétuximab mais SSP similaire, et bénéfice de SG dans FIRE-3 non retrouvé dans l'étude

**Tableau 1. FIRE-3 et CALGB/SWOG 80405 : résultats actualisés (patients avec tumeur RAS sauvage).**

	FIRE-3				CALGB/SWOG 80405			
	FOLFIRI-cétuximab (n = 199)	FOLFIRI-bévacizumab (n = 201)	p	OR/HR [IC <sub>95</sub> ]	CT-cétuximab (n = 270)	CT-bévacizumab (n = 256)	p	OR/HR [IC <sub>95</sub> ]
RO (%)								
En ITT	65,3	58,7	0,18	1,33 [0,88-1,99]	68,6	53,8	< 0,01	-
Patients évaluable*	72,0	56,1	0,003	2,01 [1,27-3,19]	-	-	-	-
RO précoce**	68,2	49,1	0,0005	2,22 [1,41-3,47]	-	-	-	-
Profondeur RO***	- 48,9	32,3	< 0,0001	-	-	-	-	-
SSP (mois)	10,3	10,2	0,77	0,97 [0,78-1,20]	11,4	11,3	0,31	1,1 [0,9-1,3]
SG (mois)	33,1	25,0	0,006	0,70 [0,54-0,90]	32,0	31,2	0,40	0,9 [0,7-1,1]

\* Relecture centralisée indépendante ; \*\* ≥ 20 % à 6 semaines ; \*\*\* % de régression tumorale.

CT : chimiothérapie ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; ITT : intention de traiter ; OR : odds ratio ; RO : réponse objective ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression.

du CALGB, et toujours inexplicé à ce jour. Pour (peut-être) résoudre ce mystère, il nous faudra attendre l'analyse des traitements post-première ligne dans l'étude du CALGB, et peut-être des paramètres de RO (rapidité, profondeur). Pour l'heure, le choix du traitement de première ligne (ou plus spécifiquement de la thérapie ciblée) reste ouvert, mais en tout état de cause, il doit dépasser la dialectique simpliste RAS sauvage vs RAS muté pour prendre en compte les caractéristiques tumorales (agressivité, résécabilité...), celles du patient lui-même et ses préférences (profil de toxicité attendue...), afin de définir les objectifs du traitement, idéalement dans une stratégie multi-lignes.

### Maintenance post-première ligne

Les traitements de maintenance post-première ligne peuvent s'inscrire dans cette vision de stratégie thérapeutique multi-lignes. Les résultats de l'essai allemand AIO 0207 ont été eux aussi actualisés. Cet essai de phase 3 a randomisé, parmi 840 patients avec CCRm, 473 répondeurs ou stables après 24 semaines de chimiothérapie d'induction par fluoropyrimidine

(FP), oxaliplatine et bévacizumab, entre trois bras : traitement de maintenance par FP-bévacizumab ou bévacizumab seul ou pause thérapeutique. La chimiothérapie initiale devait être reprise en cas de progression tumorale.

Le temps jusqu'à échec du traitement (TET, critère de jugement principal de l'essai), réintroduction comprise, a été de 6,8 mois dans le bras FP-bévacizumab, non significativement supérieur au bévacizumab seul (6,2 mois ; HR : 1,03 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,81-1,31 ; p = 0,82) et marginalement supérieur à la pause thérapeutique (6,4 mois ; HR : 1,27 [1,0-1,62] ; p = 0,054). Ces résultats un peu décevants peuvent en partie s'expliquer par les faibles taux de réintroduction du traitement d'induction dans les trois bras (21 %, 43 % et 45 %, respectivement), sans doute en partie du fait de la durée relativement longue (24 semaines) de la chimiothérapie d'induction (fort taux de neuropathie séquellaire limitante ?). Cette hypothèse est confortée par les données de SSP, plus tranchées en faveur du bras combiné (6,2 mois) par rapport au bras bévacizumab seul

(4,6 mois ; HR : 1,26 [0,99-1,60] ; p = 0,061) et à la pause thérapeutique (3,6 mois ; HR : 2,05 [1,61-2,63] ; p < 0,00001), et même du bévacizumab seul par rapport à cette dernière (HR : 1,53 [1,21-1,93] ; p = 0,00039). En revanche, aucun bénéfice en SG n'était observé (23,4, 22,6 et 23,3 mois, respectivement ; p = 0,87), mais avec des données encore non matures (238 décès [50 %]).

En pratique, avec les résultats de cet essai et ceux des essais CAIRO-3 et SAKK 41/06, le traitement de maintenance par FP-bévacizumab après traitement d'induction par FP, bévacizumab et oxaliplatine paraît pouvoir rester le standard, même s'il n'a jamais été comparé à FP seule.

Quid du traitement de maintenance après traitement d'induction par FP, bévacizumab et irinotécan ? C'est la question posée par l'essai de phase 3 français PRODIGE 9, en l'occurrence l'utilisation du bévacizumab seul après FOLFIRI-bévacizumab pendant 6 mois, dont les premiers résultats ont été présentés.

Après un peu plus de 200 événements enregistrés parmi les 494 patients randomisés (analyse intermédiaire

planifiée), le TET, là aussi critère de jugement principal, était équivalent dans les bras bévacizumab et pause thérapeutique (14,3 vs 13,4 mois ; HR : 0,98 ;  $p = 0,86$ ), mais la SSP était supérieure dans le bras bévacizumab (9,2 vs 8,0 mois). Résultats préliminaires, à suivre...

Dans l'essai de phase 3 du GERCOR OPTIMOX-3 DREAM, c'est un traitement de maintenance par bévacizumab et l'anti-EGFR oral erlotinib (ou placebo) qui a été évalué, après des études précliniques prometteuses sur xénogreffe chez la souris, et ce malgré les deux essais de phase 3 négatifs en première ligne du CCRm avec les combinaisons bévacizumab et mab anti-EGFR (cétuximab [CAIRO-2] ou panitumumab [PACCE]).

Après 6 mois d'induction (par FOLFOX ou XELOX plus bévacizumab pendant 3 mois puis FP-bévacizumab pendant les 3 mois suivants ou par FOLFIRI-bévacizumab pendant 6 mois) chez 700 patients avec CCRm, les patients non progressifs ( $n = 452$  [65 %]) étaient randomisés entre bévacizumab ( $n = 228$ ) et bévacizumab-erlotinib ( $n = 224$ ) jusqu'à progression. L'objectif principal était la survie sans progression sous traitement d'entretien.

L'étude a été positive avec un bénéfice significatif sous traitement de maintenance, en termes de SSP (critère de jugement principal ; 5,9 vs 4,9 mois ; HR : 0,77 [0,62-0,94],  $p = 0,012$ ), mais aussi de SG (24,9 vs 22,1 mois ; HR = 0,79 [0,64-0,98],  $p = 0,035$ ), et ce quel que soit le statut *KRAS* et le traitement administré en deuxième ligne.

Après une étude négative de plus petite taille [9], DREAM est la première étude à montrer un bénéfice de l'erlotinib dans le CCRm (ou du moins de sa combinaison avec le bévacizumab), y compris en SG. Un *scoop* donc, qui mériterait d'être confirmé dans une deuxième étude de phase 3

pour emporter la conviction. En attendant, cette combinaison ne pourra pas être utilisée en pratique, en l'absence d'AMM de l'erlotinib dans le CCRm.

### Lignes ultérieures

Le régorafénib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) multi-cibles oral, a démontré un bénéfice de SG (6,4 vs 5,0 mois,  $p = 0,0052$ ) dans le traitement du CCRm réfractaire dans l'essai de phase 3 CORRECT (760 patients) [10]. L'essai de phase 3 contre placebo CONCUR vient confirmer ce bénéfice chez 204 patients asiatiques (8,8 vs 6,3 mois ; HR : 0,55 [0,40-0,77] ;  $p = 0,0002$ ). A noter que chez les 82 patients (40 %) non traités antérieurement par thérapies ciblées, le bénéfice de SG était encore plus marqué (9,7 vs 4,9 mois, HR : 0,31 [0,19-0,53]), ce qui pourrait suggérer l'intérêt d'une évaluation du régorafénib à un stade plus précoce de la maladie. Ces résultats confortent la place du régorafénib dans le traitement de dernière ligne du CCRm, place aujourd'hui bien difficile à tenir en France, où il n'est pas remboursé...

### Cancer de l'estomac

L'étude de phase 2 randomisée STAR-GATE, qui évaluait l'intérêt d'associer le sorafénib, un ITK multi-cibles oral, administré jusqu'à progression, à une chimiothérapie par capécitabine et cisplatine (8 cycles) en première ligne de traitement chez 195 patients avec cancer avancé de l'estomac ou du cardia, s'est montrée négative en termes de SSP (critère de jugement principal ; 5,6 vs 5,3 mois ; HR : 0,92,  $p = 0,61$ ), SG (11,7 vs 10,8 mois) et RO (54 % vs 52 %). [12].

### Cancer du pancréas

L'adjonction de sorafénib pendant 48 semaines à une chimiothérapie

adjuvante standard (gemcitabine 6 mois) s'est montrée également inefficace chez 122 patients après résection R1 d'un adénocarcinome du pancréas (N+ : dans 85 % des cas) dans l'essai randomisé contre placebo allemand CONKO 006 (SSR : 8,7 vs 9,5 mois ; SSM à 18 mois : 50 % vs 49 % ; SG : 17,6 vs 15,6 mois,  $p = 0,94$  ; SG à 1 an : 68 % vs 70 %) [13]. À noter une mauvaise compliance au traitement, un tiers des malades seulement ayant reçu les 48 semaines de traitement.

### Carcinome hépatocellulaire

S'il a échoué dans les deux indications précédentes, le sorafénib reste le seul standard en première ligne de traitement du carcinome hépatocellulaire avancé non éligible à une transplantation hépatique ou à un traitement locorégional.

Un essai randomisé a évalué l'axitinib, un ITK anti-angiogénique (anti-VEGFR-1/2/3) oral, contre placebo en deuxième ligne chez 202 patients (Asiatiques : 60 %) avec CHC avancé après progression sous un anti-VEGF (sorafénib dans 93 % des cas) [14]. Si l'objectif principal n'a pas été atteint (SG : 12,7 vs 9,7 mois ; HR : 0,87 ;  $p = 0,21$ ), l'axitinib a amélioré significativement la SSP (3,6 vs 1,9 mois ; HR : 0,62 ;  $p = 0,004$ ). À suivre...

L'essai de phase 3 REACH a évalué également contre placebo, en deuxième ligne chez 544 patients après progression sous sorafénib, un autre anti-angiogénique, le ramucirumab, un anticorps monoclonal anti-VEGFR-2 ayant démontré son efficacité en traitement de deuxième ligne du cancer de l'estomac avancé, tant en monothérapie qu'en association à une chimiothérapie, et plus récemment du CCRm [15].

Malgré un bénéfice du ramucirumab en termes de RO et de SSP (2,8 vs 2,1

mois ; HR : 0,63 [0,52-0,75] ;  $p < 0,0001$ ), la SG (critère de jugement principal) n'a pas été significativement améliorée (9,2 vs 7,6 mois ; HR : 0,87 [0,72-1,05] ;  $p = 0,14$ ) hormis, dans une analyse de sous-groupes, chez les patients avec taux élevé d'alpha-fœtoprotéine ( $> 400$  ng/mL ; 7,8 vs 4,2 mois ; HR : 0,57 [0,51-0,90] ;  $p = 0,006$ ). À noter une fréquence significativement plus élevée des insuffisances hépatocellulaires dans le bras ramucirumab (51 % vs 37 %,  $p < 0,05$ ), cependant apparemment modérées le plus souvent (grade  $\geq 3$  : 21 % vs 24 %), et de réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion (7 % vs  $< 1$  %,  $p < 0,05$ ).

**Liens d'intérêts :** Honoraires, expertise et soutien non financier : Roche, Amgen, Celgene, Sanofi-Aventis, Celgene, Teva, Boehringer-Ingelheim Menarini, Merck Serono, Bayer, Lilly. Subvention de recherche : Roche, Amgen, Sanofi-Aventis, Merck Serono.

## Références

1. Midgley RS, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. LBA12.
2. Stintzing S, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. LBA11.
3. Heinemann V, et al. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1065-75.
4. Lenz HJ, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. 501O.
5. Venook A, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. LBA10.
6. Hegewisch-Becker S, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. 498O.
7. Aparicio T, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. 506PD.
8. Chibaudel B, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. 497O.
9. Johnsson A, et al. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 2335-41.
10. Grothey A, et al. *Lancet* 2013 ; 381 : 303-12.
11. Kim TW, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. 500O.
12. Kang Y, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. 615O.
13. Sinn M, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. LBA18.
14. Kang Y, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. LBA17.
15. Zhu A, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. LBA16.