

Cancer colorectal métastatique : capecitabine-bevacizumab chez les patients âgés et FOLFOXIRI-bevacizumab pour une intensité maximale

Emmanuel Mitry

Ensemble hospitalier, Institut Curie, Paris-Saint-Cloud, France

emmanuel.mitry@curie.net

L'étude AVEX est une étude de phase III randomisée, dont l'objectif était de comparer, chez des patients âgés de 70 ans et plus, un traitement de 1^{re} ligne du cancer colorectal métastatique par une chimiothérapie à base de 5FU seul (capecitabine 2 000 mg/m²/jour J1-J14) ou associé à du bevacizumab à la dose de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines. L'objectif principal de l'étude était de montrer une amélioration de la survie sans progression avec 232 événements attendus pour détecter une réduction de 31 % du risque de progression.

280 patients ont été inclus, avec un âge médian de 76 ans dans le bras capecitabine + bevacizumab et 77 ans dans le bras capecitabine seule, un état général OMS 0 pour environ la moitié des cas et présentant, dans environ 2/3 des cas, plusieurs sites métastatiques. L'objectif principal de l'étude a été atteint de façon nette puisque la survie sans progression médiane est passée de 5,1 mois à 9,1 mois avec l'ajout du bevacizumab, soit une réduction du risque de progression de 47 % (HR = 0,53 ; p < 0,001) (figure 1).

Le taux de réponse objective est de 19,3 % dans le bras avec bevacizumab contre 10 % dans le bras capecitabine seule (p = 0,042) avec un taux de contrôle de la maladie (réponse objective + stabilisation) de 74,3 vs 57,9 %. La survie globale est augmentée dans le bras combiné, avec une survie médiane de 20,7 mois contre 16,8 mois dans le bras chimiothérapie seule. Le risque relatif est de 0,79, non significatif, peut-être en raison d'un manque de puissance puisque l'effectif n'avait pas été calculé pour mettre en évidence un bénéfice de survie globale. Cette amélioration du contrôle tumoral n'a pas été obtenue au prix d'une majoration

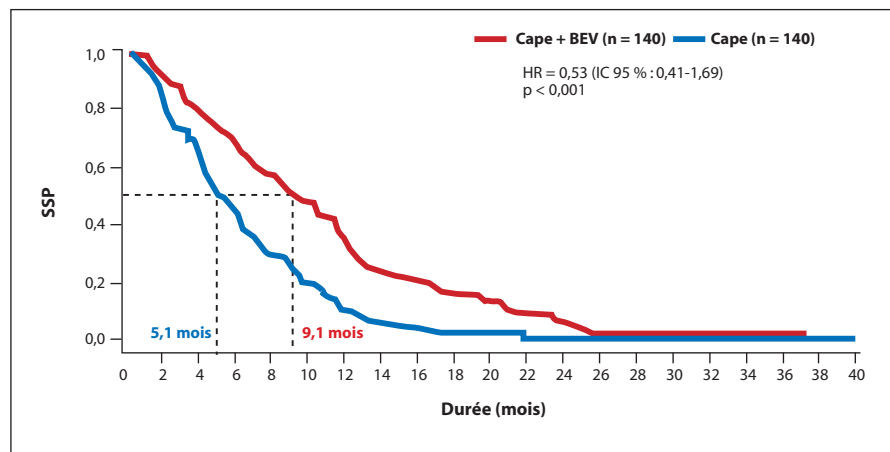


Figure 1. Étude AVEX. Survie sans progression.

ration rédhitoire de la toxicité ; toutefois, 60 % d'événements indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été signalés dans le bras capecitabine + bevacizumab vs. 44 % dans le bras capecitabine seule. Le taux de décès toxiques est de 8,2 % dans le bras capecitabine et bevacizumab et de 11,8 % dans le bras capecitabine seule. Les effets indésirables habituels pour un traitement anti-angiogénique (hypertension artérielle, thrombose veineuse ou artérielle) ont été rapportés dans les proportions attendues et ne semblent pas être majorés par rapport à ce qui avait été observé dans les essais qui ont inclus des patients plus jeunes. Il s'agit d'une étude importante, puisque c'était la 2^e étude de phase III dédiée à la population âgée souffrant d'un cancer colorectal métastatique. Ces résultats complètent bien ceux de l'étude précédente (FFCD 2001-02) qui comparait dans une même population FOLFIRI et LV5FU2 et avait montré l'absence de bénéfice de survie du

FOLFIRI, suggérant l'intérêt, chez ces patients âgés, d'une chimiothérapie à base de 5FU seul. L'étude AVEX indique clairement que, chez des patients pour lesquels il n'y a pas de contre-indications à l'utilisation des traitements anti-angiogéniques et capables de recevoir une chimiothérapie, l'ajout du bevacizumab s'accompagne d'une amélioration importante du contrôle tumoral avec une tendance à l'amélioration de la survie ; il peut donc être discuté comme traitement de première intention (Cunningham et al., abst 337).

L'équipe italienne d'Alfredo Falcone, qui a développé le FOLFOXIRI et montré sa supériorité au FOLFIRI, a rapporté les résultats de l'étude TRIBE, étude de phase III randomisée conduite chez 508 patients de moins de 75 ans porteurs d'un cancer colorectal métastatique a priori non résectable, comparant comme traitement de 1^{re} ligne, un traitement par FOLFOXIRI

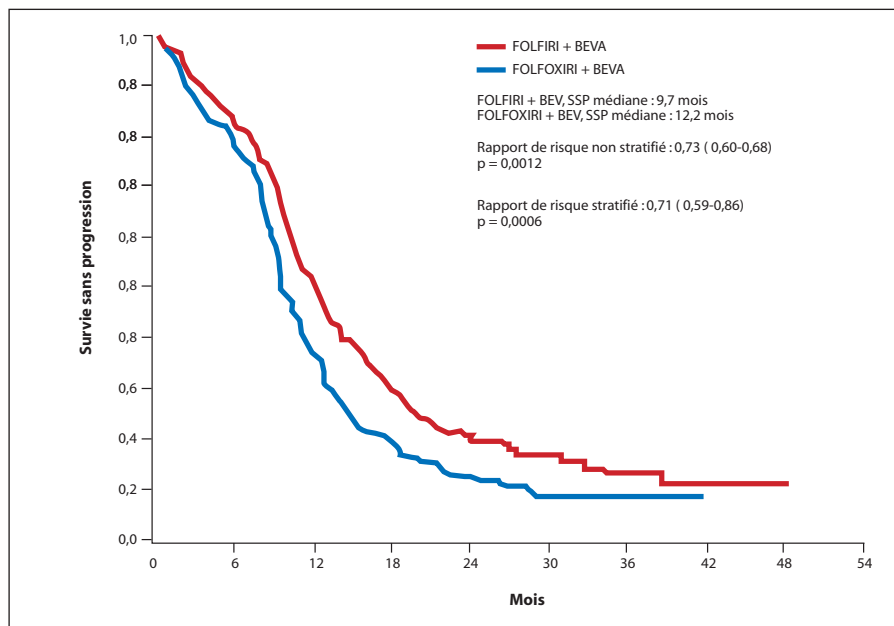


Figure 2. Étude TRIBE. Survie sans progression.

+ bevacizumab à un traitement FOLFIRI + bevacizumab. Chez ces patients en bon état général (environ 90 % des patients avaient un PS de 0), le traitement maximaliste FOLFOXIRI + bevacizumab a permis une amélioration significative de la survie sans progression (12,2 mois vs 9,7 mois ; HR = 0,73 ; p = 0,0012) (figure 2). Il existe également une amélioration significative du taux de réponse objective dans le bras avec FOLFOXIRI (65 vs 56 % ; p = 0,006). La toxicité est globalement acceptable sans différence significative de la fréquence des effets toxiques entre les 2 bras mais, bien sûr, plus de neurotoxicité et de diarrhée dans le bras FOLFOXIRI. Cette étude est donc positive pour son objectif principal (survie sans progression). Les données concernant la survie globale et le taux de résectabilité secondaire n'ont pas été présentées. Reste à préciser maintenant les indications pratiques de cette association intensifiée qui utilise d'emblée une grande partie des traitements disponibles et laisse peu d'options en traitement de 2^e ligne, en particulier chez les patients porteurs d'une mutation de KRAS (Loupakis *et al.*, abst 336). On peut également mentionner les résultats de l'étude OPAL, étude de phase II non randomisée évaluant le même schéma FOLFOXIRI + bevacizumab et dont les résultats préliminaires portant sur la toxicité sont proches de ceux observés dans l'étude TRIBE (Stein *et al.*, abst 515).

Les études PEAK et SPIRITT étaient 2 études

de phase II randomisées en 1^{re} et 2^e ligne thérapeutique chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique sans mutation de KRAS. Ces 2 études étaient exploratoires puisqu'aucune hypothèse statistique n'était évaluée et que l'objectif principal, la survie sans progression, était simplement estimée après la survenue d'une certaine d'événements. Les conclusions que l'on peut en tirer sont donc limitées et il faudra attendre les résultats de la phase III en cours pour voir si l'une ou l'autre stratégie (anti-EGFR vs anti-angiogénique en 1^{re} intention) se révèle supérieure à l'autre en termes de survie globale.

Quoi qu'il en soit, dans ces 2 études, en 1^{re} ou en 2^e ligne, les patients traités par chimiothérapie + panitumumab ou chimiothérapie + bevacizumab avaient des taux de survie sans progression et de réponse tumorale tout à fait proches, mais présentaient bien évidemment un profil de toxicité différent (Schwartzberg, abst 446 ; Hecht, abst 454).

Les résultats d'une étude biologique associés à l'essai BEBYP, qui avait montré que la poursuite du bevacizumab après progression sous une autre chimiothérapie associée à du bevacizumab, permettait d'améliorer la survie sans progression (cf. *VEGF Actu* n° 29, compte-rendu ESMO 2012), montrent l'existence d'une interaction entre les concentrations plasmatiques de sVEGF-R2 (*soluble Vascular Endothelial Growth Factor receptor 2*) et de PlGF (*Placental Growth Factor*). Un bénéfice de la poursuite du bevacizumab en 2^e ligne, en termes de survie sans progression, n'a été observé que chez les patients ayant une concentration plasmatique élevée de sVEGF-R2. La poursuite du bevacizumab en 2^e ligne n'a pas amélioré la survie sans progression chez les patients ayant une concentration de sVEGF-R2 peu élevée. Et, alors qu'il n'y avait pas de relation directe entre le taux plasmatique de PlGF et le bénéfice du bevacizumab poursuivi en 2^e ligne, les patients qui bénéficiaient le plus de la poursuite de ce traitement étaient ceux qui présentaient simultanément une concentration élevée des 2 ligands, avec une PFS de 10,5 mois vs 2,3 mois, (HR = 0,25 ; p = 0,043). Ces résultats, issus d'analyses réalisées chez un petit nombre de patients, devront toute-

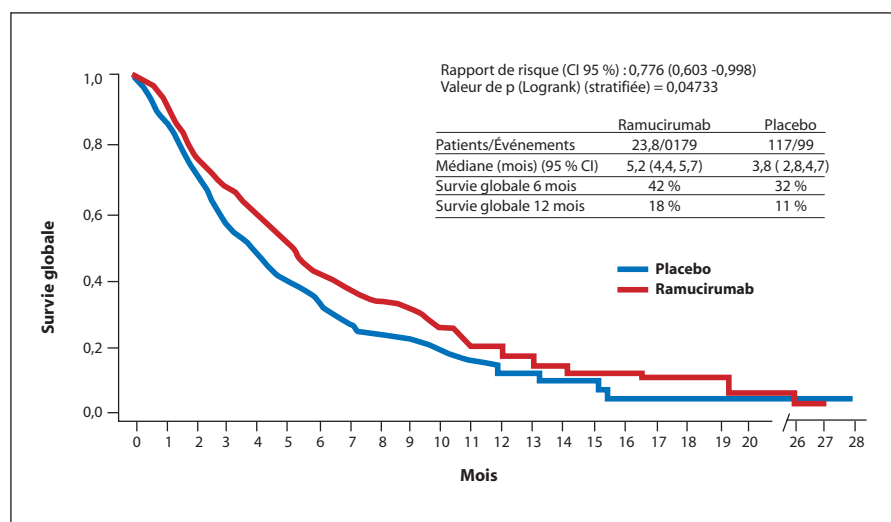


Figure 3. Étude REGARD. Survie globale.

fois être confirmés avant que l'on puisse baser la stratégie thérapeutique sur l'utilisation de ces biomarqueurs (Cremolini et al., abst 382).

Cancers de l'estomac avancés : le ramucirumab fait son apparition

L'étude REGARD était une étude de phase III randomisée en double aveugle évaluant l'intérêt du ramucirumab, anticorps anti-VEGF-R2 comme traitement de 2^e ligne des adénocarcinomes de l'estomac et de la jonction œsogastroduodénale après échappement à une chimiothérapie de 1^{re} ligne à base de platine et/ou fluoropyrimidine. Les patients ont été randomisés dans le rapport 2 pour 1 et ont reçu soit le ramucirumab à la dose de 8 mg/kg IV toutes les 2 semaines, soit un placebo, jusqu'à progression ou toxicité. L'objectif principal a été atteint puisque la survie globale des patients traités par ramucirumab est significativement augmentée par rapport à celle des patients sous placebo (5,2 mois vs 3,8 mois ; HR = 0,77 ; p = 0,04) (figure 3). Il existe également une amélioration significative de la survie médiane sans progression (2,1 vs 1,3 mois ; HR = 0,48). Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés ont été l'hypertension artérielle et l'anémie. En conclusion, bien que significative, l'amélioration de survie sans progression et de survie globale reste modeste et la future place du ramucirumab dans le traitement de ces tumeurs reste à préciser (Fuchs et al., abst LBA5).

Liens d'intérêts : Roche (interventions ponctuelles).