

TRIBE : la quadrithérapie FOLFOXIRI + bévacicumab, un nouveau standard en première ligne du cancer colorectal métastatique ?

Des données de survie actualisées

Loïc Verlingue, David Malka

Département de médecine oncologique, Gustave Roussy, Villejuif, France

<david.malka@gustaveroussy.fr>

Mots clefs : cancer colorectal métastatique, chimiothérapie, bévacicumab, BRAF.

Le groupe italien GONO avait montré voici bientôt 10 ans, avant l'ère des thérapies ciblées, la supériorité d'une trichimiothérapie associant 5-fluoro-uracile (plus acide folinique), oxaliplatine et irinotécan (schéma FOLFOXIRI, proche de son cousin français le FOLFIRINOX) sur une bi-chimiothérapie sans oxaliplatine (schéma FOLFIRI) en première ligne du cancer colorectal métastatique (CCRM) [1]. Ce bénéfice en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale se maintenait sur le long terme, lors d'une actualisation des résultats après un suivi médian de plus de 60 mois [2]. Plus récemment, ce même groupe a conduit l'étude TRIBE, visant à vérifier si cette supériorité du FOLFOXIRI sur le FOLFIRI se maintenait avec l'ajout de bévacicumab

Les premiers résultats de cet essai, rapportés l'an dernier dans le *New England Journal of Medicine*, ont montré un gain en survie sans progression (critère de jugement principal de l'étude) pour la quadrithérapie FOLFOXIRI-bévacicumab (rapport de risque [HR] : 0,75 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,62-0,90 ;

$p = 0,003$) [3]. Un bénéfice significatif en termes de taux de réponse tumorale, de réponse tumorale précoce et de profondeur de réponse a également été observé [4]. La présente analyse résume la publication très récente dans le *Lancet Oncology* des résultats actualisés, désormais matures pour la survie globale [5].

L'étude en bref

TRIBE est un essai de phase III ouvert, ayant comparé en première ligne chez 508 patients avec CCRM non résecable une quadrithérapie FOLFOXIRI-bévacicumab à une association FOLFIRI-bévacicumab. Dans les deux bras,

Tableau 1. Survie globale dans la population en intention de traiter et selon le statut mutationnel tumoral.

	Population globale (n = 508)	HR [IC95]	p	FOLFOXIRI-bévacicumab (n = 252)	FOLFIRI-bévacicumab (n = 256)	HR [IC95]	p
Survie globale (mois)				29,8	25,8	0,80 [0,65-0,98]	0,03
Statut mutationnel RAS/BRAF (n = 357)							
Sauvage (n = 93 ; 26 %)	37,1		< 0,0001	41,7	33,5	0,77 [0,46-1,27]	0,52*
RAS muté (n = 236 ; 66%)	25,6	1,49 [1,11-1,99]		27,3	23,9	0,88 [0,65-1,18]	
BRAF muté (n = 28 ; 7%)	13,4	2,79 [1,75-4,46]		19,0	10,7	0,54 [0,24-1,20]	

* test d'interaction entre les 3 sous-groupes moléculaires. HR : ratio de risque. IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

les patients recevaient un maximum de 12 cures puis, en l'absence de progression, un traitement de maintenance par 5-fluoro-uracile (plus acide folinique : schéma LV5FU2) et bévécizumab jusqu'à progression. Les patients, dont l'âge devait être inférieur à 75 ans, étaient en très bon état général : si le statut de performance pouvait varier

entre 0 et 2 avant 70 ans, il devait être strictement de 0 au-delà ; et de fait, il était de 0 chez 90 % des 508 patients randomisés.

Les principaux résultats

Après un suivi médian de 48,1 mois, la survie globale médiane était significativement supérieure dans le bras

FOLFOXIRI-bévécizumab (tableau 1 et figure 1). L'effet du traitement était indépendant du statut mutationnel de RAS et de BRAF (test d'interaction : $p = 0,52$), le bénéfice du traitement par FOLFOXIRI-bévécizumab étant conservé dans les 3 sous-groupes moléculaires (tableau 1 et figure 2). Indépendamment du traitement reçu, le mauvais pronostic du statut BRAF muté était confirmé (tableau 1 et figure 2). Les résultats de la quadrithérapie dans ce sous-groupe étaient particulièrement intéressants. La toxicité a été significativement plus élevée avec la quadrithérapie, en termes bien évidemment de neuropathie périphérique, spécifique de l'oxaliplatine, mais aussi en termes de toxicité digestive (diarrhée, mucite) et de neutropénie, justifiant de discuter une prophylaxie par facteur de croissance granulopoïétique.

Commentaires

Le choix du traitement de première ligne du CCRm est important puisqu'il a un impact sur la survie globale quels que soient les traitements reçus par la suite. L'étude TRIBE est clairement en faveur d'un bénéfice de l'intensification cytotoxique précoce en association à un anti-angiogénique, tant sur la survie sans progression que sur la survie globale, chez des patients comparables à ceux inclus dans l'étude, c'est-à-dire d'âge inférieur à 75 ans et en bon état général. Chez les patients avec CCRm BRAF muté, de très mauvais pronostic, cette option paraît particulièrement intéressante. Chez les patients avec CCRm RAS sauvage, la question de l'intérêt d'une association tri-chimiothérapie plus anti-EGFR persiste. Par ailleurs, la perspective d'une résecabilité secondaire est un élément pertinent pour le choix de la première ligne thérapeutique, non abordé dans cette étude ayant inclus des patients non sélectionnés (seulement 20 % des patients environ avaient des métastases hépatiques exclusives). Enfin, pour répondre pleinement à la question de savoir si l'utilisation initiale d'une tri-chimiothérapie améliore la survie par rapport à l'utilisation séquentielle

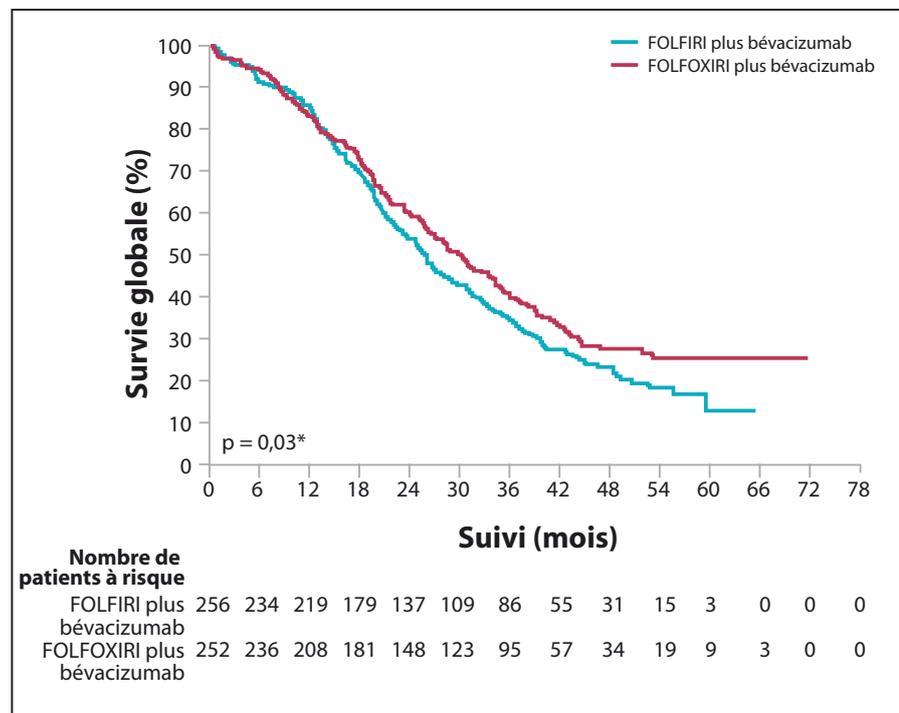


Figure 1. Survie globale.

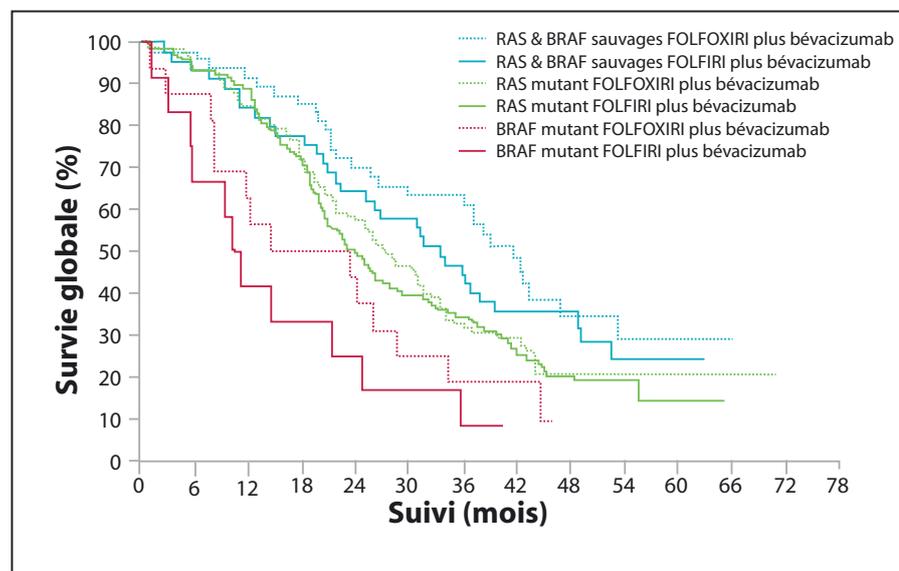


Figure 2. Survie globale selon le sous-groupe moléculaire et le traitement reçu. Le statut tumoral RAS ou BRAF est pronostique mais n'est pas prédictif de l'effet du traitement reçu.

de bi-chimiothérapies à base d'oxaliplatine et d'irinotécan, l'essai de phase III TRIBE-2 comparera en première ligne, chez 654 patients :

– 8 cycles de FOLFOXIRI plus bévacizumab (soit une période d'induction plus courte de 4 mois au lieu de 6 mois) suivis, en l'absence de progression, d'un traitement d'entretien par LV5FU2-bévacizumab, avec réintroduction de la quadrithérapie à progression ;
– 8 cycles de FOLFOX plus bévacizumab suivis, en l'absence de progression, d'un traitement d'entretien par LV5FU2-bévacizumab, puis d'une 2^e ligne par FOLFIRI plus bévacizumab à progression. Le critère de jugement principal sera le temps jusqu'à 2^e progression.

Liens d'intérêts : D. Malka déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche.

L'essentiel à retenir

L'actualisation des résultats de l'essai de phase III TRIBE confirme la supériorité en termes de survie globale de la quadrithérapie FOLFOXIRI-bévacizumab en comparaison à l'association FOLFIRI-bévacizumab en première ligne de traitement du CCRm quel que soit le statut mutationnel tumoral *RAS* et *BRAF* – les résultats étant particulièrement intéressants dans le (difficile) sous-groupe des patients avec CCRm *BRAF* muté.

Références

1. Falcone A, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1670-76.
2. Masi G, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 21-30.
3. Loupakis F, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1609-18.
4. Cremolini C, et al. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 1188-94.
5. Cremolini C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1306-15.