

Essai OLIVIA : quadrithérapie avec bévécizumab

Un nouveau standard de traitement des métastases hépatiques colorectales potentiellement résécables ?

Loïc Verlingue, David Malka

Département de médecine oncologique, Gustave Roussy, Villejuif, France

<david.malka@gustaveroussy.fr>

Il existe depuis 20 ans une escalade progressive dans l'intensité des traitements de première ligne du cancer colorectal métastatique (CCRm). En 2007, le groupe italien GONO a démontré pour la première fois dans un essai de phase 3 dans cette indication la supériorité, malgré une toxicité plus importante, d'une tri-chimiothérapie combinant 5-fluoro-uracile, oxaliplatine et irinotécan (schéma FOLFOXIRI) comparativement à une bi-chimiothérapie standard (5-fluoro-uracile plus irinotécan, schéma FOLFIRI) en termes de taux de réponse objective tumorale (66 % versus 41 %, p = 0,0002), de survie sans progression et de survie globale [1].

Mots clefs : cancer colorectal métastatique, chimiothérapie, bévécizumab, chirurgie.

Nous avons rapporté récemment dans *e-VEGF* les résultats de l'essai TRIBE, conduit par le même groupe, montrant la supériorité, chez des patients en bon état général, de la quadrithérapie FOLFOXIRI-bévécizumab sur la combinaison FOLFIRI-bévécizumab en ce qui concerne le taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale [2, 3]. Toutefois, dans cette population de patients non sélectionnés (moins d'un quart avec métastases hépatiques exclusives), le taux de résection secondaire des métastases n'était pas différent entre les deux bras de traitement.

L'étude en bref

L'étude de phase 2 randomisée internationale OLIVIA avait pour objectif principal d'évaluer, chez des patients avec métastases colorectales exclusives non d'emblée résécables, si une quadrithérapie de première ligne par FOLFOXIRI et bévécizumab améliorerait le taux de résection chirurgicale secondaire (R0/R1/R2) par rapport à une association FOLFOX-bévécizumab (figure 1) [4]. La non-résécabilité était affirmée en réunion de concertation

multidisciplinaire locale. Le bévécizumab n'était pas administré lors du dernier cycle précédant la chirurgie (lorsque celle-ci était rendue possible). Une chirurgie en deux temps et/ou un traitement par radiofréquence des lésions de localisation difficile étaient autorisés. Après résection macroscopiquement complète (R0 ou R1), le traitement était administré pour 8 cycles supplémentaires. Après résection macroscopiquement incomplète (R2) ou chez les

patients non réséqués, le traitement était administré jusqu'à progression tumorale ou toxicité inacceptable. Après 12 cycles de traitement, l'oxaliplatine pouvait être arrêté dans le bras FOLFOX-bévécizumab, et au moins un agent cytotoxique devait être arrêté dans le bras FOLFOXIRI-bévécizumab. L'étude OLIVIA étant une étude de phase 2 non comparative, les analyses présentées doivent être considérées comme exploratoires.

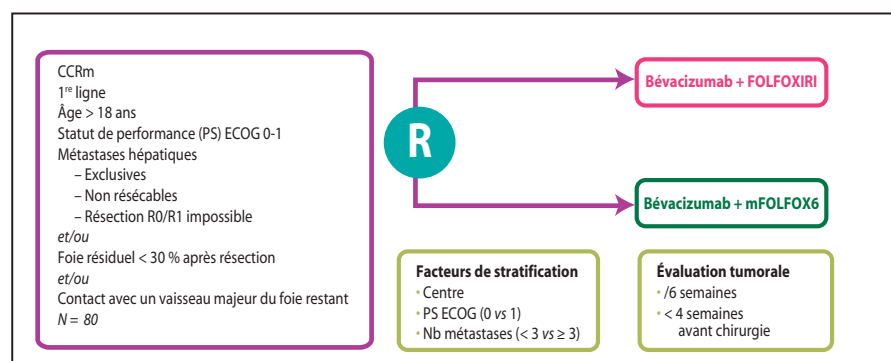


Figure 1. Essai OLIVIA : schéma de l'étude. Bévécizumab : 5 mg/kg. FOLFOXIRI : irinotécan 165 mg/m², oxaliplatine 85 mg/m², acide folinique 200 mg/m², 5-fluoro-uracile 3 200 mg/m² sur 46 h (pas de bolus), toutes les deux semaines. mFOLFOX-6 : oxaliplatine 85 mg/m², acide folinique 400 mg/m², 5-fluoro-uracile 400 mg/m² bolus puis 2 400 mg/m² sur 46 h, toutes les deux semaines.

Résultats

Seize centres en Australie, France, Espagne et Angleterre ont inclus 80 patients en 3 ans. Le taux de réponse tumorale objective, le taux de réponse complète (54 % vs 23 %) et le taux de résection R0/R1/R2 ont été plus élevés dans le groupe FOLFOXIRI-bévacizumab (tableau 1). Notamment, le taux de résection R0 a été doublé par la quadrithérapie (49 % vs 23 %, différence : 26 % ; IC₉₅ : 4-41 %, p = 0,017). Finalement, cette stratégie intensive a permis une amélioration de la survie sans progression, de la survie sans récurrence chez les patients réséqués R0/R1 et de la survie globale (médiane non atteinte vs 32,2 mois, HR : 0,35 ; IC₉₅ : 0,15-0,80).

Comme cela était attendu, la toxicité a été plus importante avec l'association FOLFOXIRI-bévacizumab, puisque 95 % des patients ont eu une toxicité de grade ≥ 3, contre 84 % dans le groupe contrôle (neutropénie [fébrile] : 50 % [13 %] vs 35 % [8 %] ; diarrhée : 30 % vs 14 %).

Commentaires

Les résultats de cette étude illustrent les deux leviers clés de la résécabilité secondaire des métastases hépatiques colorectales non d'emblée résécables :

1) la sélection des patients : en sélectionnant dans un petit nombre de centres experts des patients opérables, avec métastases hépatiques exclusives potentiellement résécables, on double la résécabilité secondaire (de l'ordre de 20 à 25 % dans les essais récents [5] dont celui-ci [4]), comparativement à celle obtenue dans les grands essais de phase 3 chez des patients avec CCRm non sélectionnés (de l'ordre de 10 à 15 % dans les essais récents avec bi-chimiothérapie plus anti-EGFR [6] ou bévacizumab [7]) ;

2) l'intensification de la chimiothérapie. Celle-ci a permis là encore de doubler le taux de résection secondaire par rapport au bras contrôle. Ainsi, environ un patient sur huit avec CCRm sera rendu résécable, globalement, avec une combinaison de bi-chimiothérapie (type FOLFOX ou FOLFIRI) plus anti-EGFR (si RAS sauvage) [6]

	Bévacizumab plus FOLFOXIRI	Bévacizumab plus mFOLFOX-6	p
Taux de résection (%)	(n = 41)	(n = 39)	
R0/R1/R2 [IC95]	61 [45-76]	49 [32-65]	0,271
R0 [IC95]	49 [33-65]	23 [11-39]	0,017
Taux de réponse [IC95] (%)	81 [65-91]	62 [45-77]	0,061
Réponse complète	54	23	
Réponse partielle	27	39	
Stabilité	12	33	
Progression	0	3	
Survie sans progression (mois)			HR
Médiane	18,6	11,5	0,43
[IC95]	[12,9-22,3]	[9,6-13,6]	[0,26-0,72]
Survie sans récurrence (mois)	(n = 21)*	(n = 13)*	
Médiane	17,1	8,1	0,31
[IC95]	[12,3-NA]	[3,8-11,7]	[0,12-0,75]
* Chez les patients avec résection R0/R1. IC95 : intervalle de confiance à 95%. NA : non atteinte. HR : risque relatif.			

ou bévacizumab [7]. Le taux de résection secondaire atteint un patient sur trois à quatre dans une population sélectionnée (métastases hépatiques exclusives potentiellement résécables) avec les mêmes traitements [4, 5, 9-11] ; et on peut atteindre le taux d'un patient sur deux avec si on traite ces patients sélectionnés avec une quadrithérapie comprenant le bévacizumab [4] (tableau 2).

On attendra les résultats d'études comparables de quadrithérapie avec anti-EGFR pour juger de l'effet de telles combinaisons sur le taux de résection secondaire dans cette population de patients.

Liens d'intérêts : D. Malka déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Amgen, Merck Serono, Sanofi-Aventis, Lilly, Celgene, Bayer, Teva, MSD, Boehringer-Ingelheim, Baxter.

Références

1. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, 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 : 1670-6.

2. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1609-18.

3. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti 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.

4. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer : the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 702-8.

5. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1931-8.

6. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1065-75.

7. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405 : phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *ESMO* 2014 ; A510O.

Tableau 2. Essais prospectifs de chimiothérapie plus ou moins thérapie ciblée chez des patients avec métastases hépatiques colorectales initialement non résecables. D'après [4].

Étude	Traitements	n	Taux de RO [IC95] (%)	Taux de résection RO [IC95] (%)	Mortalité opératoire (%)	Survie globale [extrêmes] (mois)
Chimiothérapie seule						
METHEP [8] ^a	FOLFOX4/FOLFIRI	30	60 [41-77]	23 [-]	0	17,7 [13,7-43,0]
	FOLFIRI-HD	32	62 [44-79]	25 [-]	0	29,4 [26,1-42,4]
	FOLFOX7	30	57 [37-75]	23 [-]	0	26,9 [18,7-45,0]
	FOLFOXIRI	30	73 [54-88]	30 [-]	5	48,8 [21,9-NA]
Chimiothérapie plus cétuximab^b						
CELIM [9, 10]	Cétuximab + FOLFOX6	56	68 [54-80]	38 [25-52]	9	35,8 [28,1-43,6] ^c
	Cétuximab + FOLFIRI	55	57 [42-70]	30 [18-44]	0	29,0 [16,0-41,9] ^c
Ye <i>et al.</i> [5]	mFOLFOX6/FOLFIRI	68	29 [-]	7 [-]	0	21,0 [16,7-23,4] ^c
	Cétuximab + mFOLFOX6/FOLFIRI	70	57 [-]	26 [-]	0	30,9 [16,5-41,5] ^c
Chimiothérapie plus bévacizumab						
BOXER [11]	Bévacizumab + CAPOX	46	78 [63-89]	20 [-]	-	NA
OLIVIA [4]	Bévacizumab + mFOLFOX6	39	62 [45-77]	31 [17-48] ^d	11 [0,7-59,6]	32,2
	Bévacizumab + FOLFOXIRI	41	81 [65-91]	54 [37-69] ^d	0	NA [0-56,0]

^a -3 métastases pulmonaires résecables (< 2 cm) autorisées.

^b CELIM a inclus des patients avec tumeur KRAS sauvage (70 %) ou mutée (30 %). Ye *et al.* ont inclus uniquement des patients avec tumeur KRAS sauvage.

^c IC95.

^d Inclut les résections R0 obtenues après 2^e chirurgie. IC95 : intervalle de confiance à 95 %. NA : non atteinte.

8. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, *et al.* A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. *The METHEP trial. Ann Surg Oncol* 2013 ; 20 : 4289-97.

9. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, *et al.* Tumour response and secondary

resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab : the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 38-47.

10. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, *et al.* Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary con-

cept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 1018-25.

11. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, *et al.* A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 2042-8.