

Cancer colorectal métastatique : rien à l'HORIZON

David Malka
Institut Gustave Roussy, Villejuif
< david.malka@igr.fr >

en maintenance, le taux d'hémoptysies restait faible (0,5 %) et on notait 6,8 % d'HTA et 3,6 % de protéinurie (grade ≥ 3). La SG des patients traités en maintenance était de 18,8 mois. Ce résultat favorable du sous-groupe des patients ayant reçu une maintenance est à rapprocher de celui publié par Crino dans le rapport final sur SAIL. La SG était de 14,6 mois pour la population totale de SAIL [3].

L'analyse rétrospective de Ravelo (431P) retrouvait chez les patients ayant reçu du BVZ jusqu'à progression (BTP, n = 154) une survie (SSP/SG) largement supérieure à celle des patients pour lesquels le BVZ était arrêté en même temps que la chimiothérapie (no BTP, n = 249). Les SSP et SG des groupes BTP et no BTP étaient respectivement de 10,3/20,9 et 6,5/10,2 mois. Même si les biais méthodologiques empêchent de tirer toute conclusion formelle, ce travail suggère fortement l'intérêt du maintien de l'action anti-VEGF une fois la chimiothérapie terminée.

Cette question de la maintenance par BVZ seul ou combiné à un agent cytotoxique est au centre de l'essai AVAPERL dont les éléments préliminaires ont été présentés par Barlesi (430P). Après induction par cisplatine/pemetrexed/BVZ, les patients répondeurs ou stables seront randomisés entre une maintenance par BVZ ou BVZ/pemetrexed. Cette présentation préliminaire décrivait les 128 premières inclusions sur les 362 prévues. Le recrutement avance vite et la tolérance de ce schéma d'induction apparaît satisfaisante sans effet secondaire inattendu.

Le texte original est propriété de Publiclin

Références

1. Sandler A, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542-50.
2. Reck M, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34.
3. Crino L, et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-4

Telle pourrait être la conclusion en forme de « fermez le ban » des études de phase III HORIZON II et HORIZON III testant le cediranib (AZD2171), un puissant inhibiteur oral de la tyrosine kinase des trois récepteurs (VEGF-R1, -2 et -3) du VEGF et de c-KIT, en association à une chimiothérapie de première ligne dans le cancer colorectal métastatique (CCRm).

L'étude HORIZON II a randomisé 860 patients entre chimiothérapie (schéma FOLFOX ou XELOX) plus, soit cediranib 20 mg/jour, soit un placebo (randomisation 2:1) [1]. Les deux co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Les critères de jugement secondaires étaient le taux et la durée de réponse, le taux de résection hépatique et la tolérance.

Les caractéristiques des populations et des tumeurs étaient comparables dans les deux groupes. L'ajout du cediranib a permis, au prix d'une toxicité de grade 3/4 accrue (notamment diarrhée (21 % vs

8 %), neutropénie (16 % vs 11 %), thrombopénie (13 % vs 7 %) et HTA (11 % vs 2 %)) une amélioration significative de la survie sans progression mais n'a pas montré de bénéfice significatif en termes de taux de réponse, taux de résection hépatique ou survie globale (tableau 1). Aucun des sous-groupes analysés – qui tenaient compte du type de chimiothérapie associée, du statut de performance, du taux de LDH, de VEGF, de la fonction hépatique, de l'âge, du sexe, de la région d'inclusion et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante ou non – n'a tiré un bénéfice du cediranib. La dose-intensité de la chimiothérapie associée était réduite d'environ 10 % dans le bras cediranib par rapport au bras placebo.

L'étude HORIZON III a randomisé 1 422 patients entre chimiothérapie par FOLFOX plus cediranib 20 mg/jour (n =) ou FOLFOX plus bevacizumab 5 mg/kg toutes les deux semaines (n =) (randomisation 1:1) [2]. Le critère de jugement principal était la SSP. Les critères de jugement secondaires étaient le taux et la durée de réponse,

Tableau 1. HORIZON II.

	FOLFOX/XELOX + cediranib (n = 502)	+ placebo (n = 358)	HR (IC 95%)	p
SSP (mois)	8,6	8,2	0,84 (0,73-0,98)	0,01
SG (mois)	19,7	18,9	0,94 (0,79-1,12)	0,57
Taux de réponse (%)	51	50	1,02 (0,77-1,34)	0,90
Durée de réponse (mois)	8,5	6,9		
Taux de résection hépatique (%)	5,4 ^a	6,3 ^b	0,85 (0,44-1,67)	0,63
Toxicité \geq grade 3 (%)	78	62		
Effets indésirables graves (%)	41	29		

Parmi ^a 387 et ^b 271 patients avec métastases hépatiques

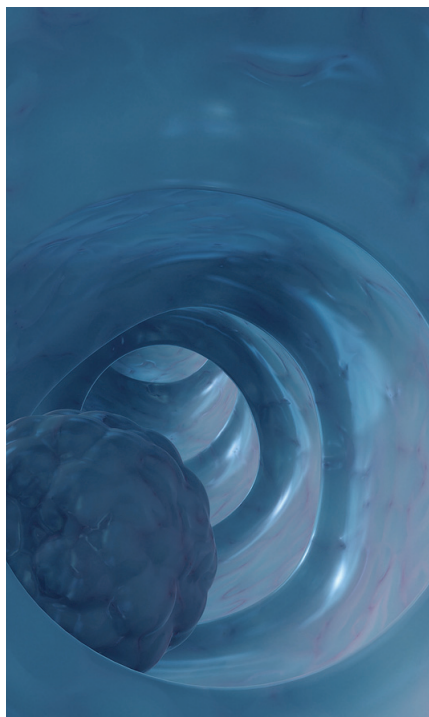


Tableau 2. HORIZON III.

	FOLFOX/XELOX		HR	p
	+ cediranib	+ bevacizumab	(IC 95%)	
SSP (mois)	9,9	10,3	1,10 (0,97-1,25)	0,12
SG (mois)	22,8	21,3	0,94 (0,79-1,12)	0,54
Taux de réponse (%)	46	47	0,96	0,67
Durée de réponse (mois)	8,6	9,6		
Toxicité > grade 3 (%)	77	67		
Effets indésirables graves (%)	39	33		
Arrêt de la chimiothérapie pour toxicité (%)	34	24		

la tolérance, la qualité de vie et la SG. Les caractéristiques des populations et des tumeurs étaient comparables dans les deux groupes.

Le taux et la durée de réponse, la SSP et la SG ont été similaires dans les deux bras, mais la toxicité sous cediranib a été supérieure, entraînant une diminution de la dose-intensité de la chimiothérapie (5-FU : 35 % vs 51 % ; oxaliplatine : 27 % vs 43 %) (*tableau 2*). La qualité de vie a été moins bonne dans le bras cediranib : temps jusqu'à altération de l'index symptomatique FACT-C plus court (HR = 1,36 ; $p < 0,0001$). Par ailleurs, l'hypothèse de non-infériorité du cediranib sur le bevacizumab n'a pas atteint le seuil de significativité statistique (fixé par une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % < 1,20).

En conclusion, le bevacizumab reste le (seul) anti-angiogénique de référence en première ligne de traitement du CCRm.

Les essais HORIZON posent une nouvelle fois deux questions cruciales : en premier lieu, comment expliquer les échecs itératifs des inhibiteurs de tyrosine kinase oraux dans le CCRm ? En deuxième lieu, n'y a-t-il pas urgence à revoir en profondeur les méthodes de développement des nouvelles molécules, notamment les anti-angiogéniques, pour lesquels on ne dispose pas actuellement de population-cible définie par des biomarqueurs prédictifs validés, sous peine de voir se reproduire à l'envi des fiascos scientifiques tels que ces essais HORIZON ou, avant eux, les essais intitulés, ironie du sort, CONFIRM 1 et 2, avec un autre inhibiteur oral de VEGF-R, le vatalanib (PTK787/ZK222584) ?

Références

1. Hoff PM, *et al.* ESMO 2010 : LBA 19.
2. Schmolli HY, *et al.* ESMO 2010 : PD 5800.