

Place du bevacizumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique : perspectives 2011-2013

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif

<david.malka@igr.fr>

L'avènement du bevacizumab, anti-corps monoclonal anti-VEGF, a révolutionné le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM). Les grands essais randomisés ont démontré son bénéfice en termes de taux de réponse objective (RO), de survie sans progression (SSP) et/ou de survie globale (SG) en association à une chimiothérapie comparative-ment à une chimiothérapie seule, tant en première ligne (AVF2107g dit « Hurwitz », NO16966) qu'en deuxième ligne (E3200 dit « Giantonio »). Toutefois, ces études ainsi que les grandes cohortes observationnelles (BRiTE, FirstBEAT, ARIES) n'ont pas permis de répondre à toutes les questions, témoignant de la complexification de la prise en charge thérapeutique du CCRM. Certaines de ces questions devraient cependant être résolues par les résultats d'essais en cours, attendus dans les deux années à venir (*tableau 1*) :

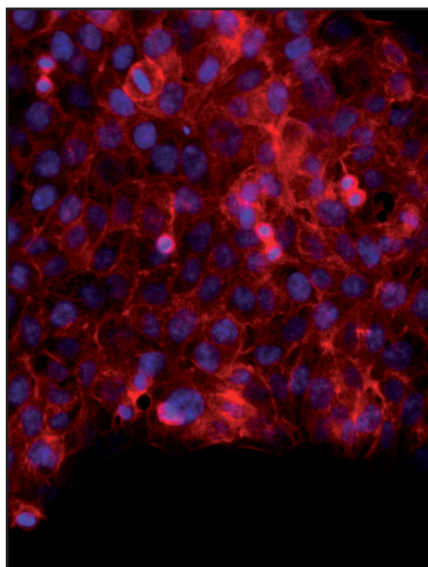
- d'ores et déjà, l'essai VELOUR montre pour la première fois – après l'échec successif de divers anti-angiogéniques : vatalanib, sunitinib... - l'intérêt d'un autre anti-angiogénique que le bevacizumab, l'aflibercept (VEGF Trap ; anti-VEGF/PIGF), en association à une chimiothérapie de deuxième ligne (par FOLFIRI), et ce apparemment y compris après bevacizumab en première ligne (ce que certains pourraient considérer comme un argument indirect pour l'intérêt d'une inhibition *continue* de l'angiogenèse, y compris après progression sous traitement de première ligne). Des résultats en première ligne, en association au FOLFOX, sont attendus prochainement (essai AFFIRM). On remarquera que ces deux essais sont effectués en comparaison avec un placebo, ou en essai ouvert, et non contre bevacizumab ;

- l'intérêt d'un traitement de maintenance par bevacizumab seul ou associé à une fluoropyrimidine, comparativement à une pause thérapeutique complète, après contrôle tumoral sous chimiothérapie

d'induction, va être exploré par deux essais de phase III (CAIRO-3, AIO 0207). On se rappelle que l'efficacité d'un traitement de maintenance par bevacizumab plus fluoropyrimidine, cette fois-ci comparativement à la *poursuite* de la chimiothérapie d'induction jusqu'à progression ou intolérance, avait déjà été suggérée par les résultats de deux essais plus petits récemment rapportés, l'essai MACRO du groupe espagnol TTD, et l'essai de phase III turc de Yalcin *et al.* rapporté à l'ASCO 2011. On remarquera que tous ces essais font appel à une chimiothérapie d'induction par oxaliplatine, ce qui peut être discutable dans la mesure où, contrairement à l'irinotecan, l'oxaliplatine a une toxicité limitante (neuropathie périphérique) qui contraint souvent à l'arrêter avant progression. En dehors de l'essai de phase II randomisé PRODIGE 9 qui teste une maintenance par bevacizumab (comparée à une surveillance) après FOLFIRI-bevacizumab, seul l'essai OPTIMOX 3 DREAM

autorise une chimiothérapie d'induction par FOLFIRI, mais teste l'intérêt d'ajouter l'erlotinib (inhibiteur de tyrosine kinase oral anti-EGFR) au bevacizumab en traitement de maintenance, et non l'efficacité *per se* du bevacizumab en maintenance. On se rappellera que deux grands essais de phase III (PACCE, CAIRO-2) avaient montré une toxicité supérieure et une efficacité moindre d'une « bi-biothérapie » par bevacizumab plus anti-EGFR (anticorps monoclonaux ici : cetuximab, panitumumab) associée à une chimiothérapie comparative-ment à la même chimiothérapie associée au bevacizumab seul, en première ligne de traitement du CCRM. Les raisons de ces résultats négatifs sont inconnues à ce jour, de sorte que les résultats de DREAM sont attendus avec impatience ;

- l'intérêt du bevacizumab *après* progression, suggéré notamment par la cohorte observationnelle BRiTE, est actuellement testé par l'essai de phase III TML, ainsi que par les essais randomisés de phase II SPIRITT et PRODIGE 18 ACCORD 22, comparative-ment non plus à une chimiothérapie de deuxième ligne seule mais à une association chimiothérapie – anti-EGFR (population de patients avec CCRM KRAS sauvage).



Outre ces deux essais, d'autres études « frontales » (H2H : *Head-to-Head*) vont (enfin) apporter des résultats comparatifs directs entre bevacizumab et anti-EGFR tant en deuxième ligne (SPIRITT, PRODIGE 18 ACCORD 22) qu'en première ligne (FIRE-3, PEAK, CALGB 80405) chez les patients atteints de CCRM KRAS sauvage. Les prochaines éditions des congrès de cancérologie internationale promettent d'être passionnantes !

Conflits d'intérêts : Roche (essais cliniques Prodige 18 Accord 22 (expérimentateur principal) Prodige 9 (co-investigateur)).

Tableau 1.

Essai	Ligne	Phase	Bras		Patients	Critère de jugement principal
			Expérimental	Contrôle		
Autre anti-angiogénique						
VELOUR (EFC10262)	2 ^e	III	Aflibercept + FOLFIRI	Placebo + FOLFIRI	1200	SG
AFFIRM	1 ^{re}	IIR	Aflibercept + FOLFOX	FOLFOX	230	SSP à 1 an
Bevacizumab jusqu'à progression						
CAIRO-3 (ML20907)	1 ^{re} (1)	III	Bevacizumab + capecitabine	Observation	635	SSP2 (2)
AIO 0207 (ML21768)	1 ^{re} (3)	III	Bevacizumab Bevacizumab + 5-FU/LV ou capecitabine	Observation	760	TET2 (4)
Bevacizumab plus anti-EGFR						
OPTIMOX 3 DREAM	1 ^{re} (5)	III	Bevacizumab + erlotinib	Bevacizumab	650	SSP (6)
Bevacizumab après progression						
TML (ML18147)	2 ^e (7)	III	Bevacizumab + CT standard	CT standard	820	SG
Anti-EGFR vs bevacizumab (CCRM KRAS sauvage)						
FIRE-3	1 ^{re}	III	Cetuximab + FOLFIRI	Bevacizumab + FOLFIRI	568	RO
PEAK	1 ^{re}	IIR	Panitumumab + FOLFOX	Bevacizumab + FOLFOX	280	SSP
CALGB 80405	1 ^{re}	III	Cetuximab + FOLFOX ou FOLFIRI	Bevacizumab + FOLFOX ou FOLFIRI	1500	SG
SPIRITT	2 ^e (8)	IIR	Bevacizumab + FOLFIRI	Panitumumab + FOLFIRI	277	SSP
PRODIGE 18 ACCORD 22	2 ^e (7)	IIR	Bevacizumab + CT	Cetuximab + CT	132	SSP

CCRM : cancer colorectal métastatique. CT : chimiothérapie. EGFR : *epidermal growth factor receptor*. RO : taux de réponse objective. SG : survie globale. SSP : survie sans progression. TET : temps jusqu'à échec du traitement. IIR : phase II randomisée.

1. Après contrôle tumoral sous XELOX-bevacizumab (6 cycles)
2. 2^e progression après traitement de maintenance (ou observation seule) puis de réinduction (XELOX-bevacizumab) depuis la randomisation
3. Après contrôle tumoral sous XELOX/FOLFOX-bevacizumab (24 semaines)
4. Temps jusqu'à échec du traitement de maintenance (ou observation seule) puis de réinduction (XELOX/FOLFOX-bevacizumab) depuis la randomisation
5. Après contrôle tumoral sous bevacizumab plus XELOX2 ou FOLFOX7 (6 cures, puis 6 cures de 5-FU/LV ou capecitabine) ou FOLFIRI (12 cures)
6. À partir de la randomisation bevacizumab vs bevacizumab plus erlotinib
7. Après progression sous CT standard + bevacizumab en 1^{re} ligne
8. Après progression sous CT avec oxaliplatine + bevacizumab en 1^{re} ligne

Directeur de la publication : Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jacques Robert
 • **Comité de rédaction :** Gaël Deplanque, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mitry
 • **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60
 • **Secrétaire de rédaction :** Fanny Biancale
 4 numéros par an, Tarif France 26 € Autres tarifs : contacts@jle.com

Impression : Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau
 Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336.
 Dépôt légal : à parution.
 © John Libbey Eurotext - Commission paritaire : en cours