



Cancers digestifs

Gastrointestinal cancers

D. Malka*

Cette 50^e édition du Congrès américain en oncologie clinique a apporté une fois encore une riche fourmée de nouveautés en cancérologie digestive. Nous nous limiterons ici aux résultats d'essais randomisés ayant un impact immédiat sur la pratique clinique.

Cancers du rectum

Oxaliplatine : inutile en préopératoire ?

Jusqu'à présent, une chimiothérapie (CT) adjuvante à base de fluoropyrimidine était recommandée chez les patients opérés d'un cancer du rectum, à partir d'un rationnel essentiellement fondé sur une méta-analyse d'essais anciens et une chimiosensibilité similaire à celle du cancer du côlon en situation métastatique. L'oxaliplatine en tant que radiosensibilisant lors de la radiochimiothérapie (RCT) préopératoire a été évalué dans les essais de phase III STAR-01 et ACCORD 12 ([tableau I](#)), et n'a pas montré d'avantage significatif sur le contrôle local et la survie. Deux nouveaux essais randomisés ont évalué l'apport de l'oxaliplatine en association avec le 5-FU (essai AIO-04 [[Rodel C et al., abstr. 3500](#)]) ou la capécitabine (PETACC-6 [[Schmoll HJ et al., abstr. 3501](#)]) lors de la RCT préopératoire et de la CT adjuvante chez les patients avec cancer du rectum cT3/T4 et/ou cN+ avant traitement ([tableau I](#)).

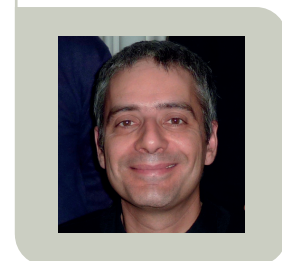
La faisabilité du traitement a été bonne dans les 2 bras dans l'essai AIO-04 (> 95 % pour la radiothérapie [RT], 80 % pour la CT associée et 77-78 % pour la CT adjuvante) et pour la RCT dans l'essai PETACC-6 (98 %), mais moindre dans le bras oxaliplatine de ce dernier essai : 38 % des patients n'ont pas reçu le CAPOX en adjuvant contre 23 % dans le bras capécitabine. Seulement 53 % des patients ont reçu l'intégralité des cycles prévus dans le bras CAPOX contre 68 % dans le bras capécitabine, et 54 % des patients dans le bras CAPOX versus 36 % de ceux dans le bras capécitabine ont reçu moins de 80 % de la dose théorique.

Les résultats des 2 stratégies ont été équivalents en termes de type de résection chirurgicale, de taux

de résection R0 et de conservation sphinctérienne dans les 2 essais. Le taux de réponse histologique complète est en faveur du bras oxaliplatine dans l'essai AIO-04 (13 versus 17 % ; $p = 0,038$), mais non dans l'essai PETACC-6 (12 versus 14 % ; $p > 0,05$). Un avantage significatif en survie sans maladie (SSM) à 3 ans (critère de jugement principal des 2 essais) a été observé dans le bras oxaliplatine de l'essai allemand, mais non dans l'essai européen. L'analyse de sous-groupes a trouvé un avantage au FOLFOX dans l'essai AIO-04 pour les stades II (qu'ils soient cN0 préthérapeutiques ou ypN0 postopératoires), équivalent aux stades III, mais non dans l'essai PETACC-6, dans lequel le taux de récurrence locale (5 versus 8 % ; $p = 0,094$) ou à distance (19 versus 18 % ; $p = NS$) a été similaire dans les bras CAPOX et capécitabine.

Oxaliplatine : utile en postopératoire ?

L'étude de phase II randomisée sud-coréenne ADORE a comparé, chez 321 patients avec cancer du rectum réséqué ypT3/T4 et/ou N+, une CT postopératoire pendant 4 mois, soit par FOLFOX, soit par 5-FU/leucovorine (LV), après RCT par fluoropyrimidine (i.v. dans deux tiers des cas, orale dans le tiers restant) [[Hong B et al., abstr. 3502](#)]. La randomisation survenant après la résection, les stades I et les patients ypT0N0 n'ont pas été inclus. Le taux d'amputation abdomino-périnéale a été de 15 % dans chaque bras. La dose-intensité de la CT a été optimale : 95 % pour le 5-FU/LV et, dans le bras FOLFOX, 93 % pour l'oxaliplatine et 87 % pour le



* Département de médecine oncologique, institut Gustave Roussy, Villejuif.

Tableau I. Cancer du rectum : essais randomisés avec ou sans oxaliplatine à visée radiosensibilisante.

	Pays	n	SSM à 3 ans (%)		HR (IC ₉₅)	p
			FP + oxaliplatine	FP seule		
ACCORD 12	France	584	72,7	67,9	0,88	NS
STAR-01	Italie	747	Non publié	Non publié	-	-
PETACC-6	Europe	1094	73,9	74,5	1,04 (0,81-1,33)	0,78
CAO/ARA/AIO-04	Allemagne	1236	75,9	71,5	0,79 (0,64-0,98)	0,03

FP : fluoropyrimidine ; NS : non significatif ; SSM : survie sans maladie.

Mots-clés

Cancers digestifs
Chimiothérapie
Radiothérapie
Chirurgie
Biomarqueurs

Points forts⁺

- » Cancer du rectum : la RCT préopératoire (50 Gy + capecitabine) sans oxaliplatine reste le standard ; FOLFOX adjuvant à proposer si yp stade III (voire yp stade II ?).
- » SG prolongées (~ 30 mois) et similaires avec les associations CT + bévécizumab ou CT + cétuximab en 1^{re} ligne de traitement du CCRm KRAS sauvage (exon 2) : choix selon préférences du patient, notamment en termes de profil de tolérance.
- » FOLFOXIRI-bévécizumab : option intéressante pour les CCRm BRAF mutés compte tenu de leur pronostic défavorable.
- » Maintenance par fluoropyrimidine/bévécizumab : supérieure à une pause complète après CT d'induction avec fluoropyrimidine, oxaliplatine et bévécizumab.
- » Ramucirumab : 1^{er} antiangiogénique efficace dans le cancer gastrique avancé après échec d'une 1^{re} ligne par fluoropyrimidine et platine.

Highlights

» Rectal cancer: CRT (50 Gy plus capecitabine) alone remains the standard preoperative treatment – no interest of oxaliplatin; adjuvant FOLFOX may be offered to yp stage III patients (and even to yp stage II?).

» Full tumor RAS status is essential to select RAS wild-type patients likely to benefit from the combination of CT and anti-EGFR, and to exclude anti-EGFR (potentially harmful for them in combination with oxaliplatin) from patients with RAS mutation.

» In first-line treatment of KRAS (exon 2) wild-type mCRC, CT plus cetuximab or plus bevacizumab are similar in terms of efficacy, with median OS approaching 30 months. The choice of 1st-line therapy should take into account patient's preferences, especially in terms of safety profile.

» FOLFOXIRI plus bevacizumab is an interesting option in BRAF-mutated patients in view of their poor prognosis.

» After induction CT with fluoropyrimidine, oxaliplatin and bevacizumab maintenance treatment with fluoropyrimidine/bevacizumab is superior to treatment holiday.

» Ramucirumab is the first anti-angiogenic agent proven effective in advanced gastric cancer after failure of first-line fluoropyrimidine-platinum doublet therapy.

Keywords

Gastrointestinal cancers
Chemotherapy
Radiotherapy
Surgery
Biomarkers

Tableau II. Essai ADORE (d'après Hong B et al., abstr. 3502 actualisé).

	SSM à 3 ans (%)		HR	IC ₉₅	p
	FOLFOX (n = 160)	FL (n = 161)			
Tous patients	72	63	0,66	0,43-0,99	0,047
yp stade II	82	71	0,74	0,33-1,66	0,47
yp stade III	67	57	0,60	0,37-0,98	0,04

FL : 5-fluoro-uracile + leucovorine ; SSM : survie sans maladie.

5-FU perfusionnel. La SSM à 3 ans (critère de jugement principal) a été en faveur du bras FOLFOX, avec un bénéfice trouvé en cas de stade III, mais non de stade II (tableau II). Toutefois, les effectifs étaient réduits, d'où un manque de puissance statistique dans ce dernier sous-groupe. Le FOLFOX, facteur indépendant de survie en analyse multivariée, n'était bénéfique en analyse de sous-groupes qu'en cas de stade ypT3-T4 ou ypN1b ou N2 (ypT0-T2, ypN0-N1a : non significatif [NS]) ou de réponse histologique absente ou minime.

En résumé de ces études, on peut retenir :

- que la RCT à 50 Gy avec capecitabine seule reste le standard en préopératoire (pas d'intérêt de l'oxaliplatine) ;
- qu'on peut proposer le FOLFOX en adjuvant aux yp de stade III (voire aux stades II ?).

Cancers colorectaux métastatiques

Bévécizumab versus cétuximab : match nul

La très attendue étude CALGB/SWOG 80405, deuxième étude de phase III, après l'essai allemand FIRE-3 présenté l'an dernier, comparant "head-to-head" le bévécizumab et le cétuximab en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm), a été présentée en session plénière cette année [Venook AP et al., abstr. LBA3]. Dans cet essai américain, 1137 patients avec CCRm KRAS sauvage (codons 12 et 13 de l'exon 2) et statut de performance (PS) 0-1 ont été randomisés entre novembre 2005 et mars 2012, avec stratification sur la CT choisie par le médecin investiga-

teur (FOLFOX : 73 % ; FOLFIRI : 27 %) et les antécédents de CT adjuvante ou RT pelvienne. L'objectif principal était d'augmenter la médiane de survie globale (SG) en intention de traiter (ITT) de 22 à 27,5 mois (HR = 0,80 ; 1140 patients requis avec une puissance de 90 % et un risque α bilatéral de 5 %). À noter que l'étude a été amendée secondairement pour, d'une part, restreindre l'éligibilité aux patients KRAS sauvage, et, d'autre part, fermer le bras CT + bévécizumab et cétuximab, à la suite de l'effet délétère de cette combinaison observé dans les essais PACCE et CAIRO-2.

Aucun effet indésirable inattendu n'a été détecté. À noter un taux inhabituellement faible d'arrêt du traitement pour progression de la maladie (30 % des patients) comparé à celui pour effets indésirables ou autre (55 % des patients) – impact de la neuropathie de l'oxaliplatine ? – et un taux élevé de patients ayant reçu une deuxième ligne (88 %), comparé à celui dans l'étude FIRE-3 (67 %). Là encore, l'arrêt de la première ligne pour neuropathie limitante plutôt que pour progression pourrait rendre compte de ce taux élevé. Si le retentissement de la toxicité cutanée sur la qualité de vie (QdV) a bien évidemment défavorisé le bras cétuximab, surtout dans les 6 premiers mois de traitement, la QdV globale des patients a été à peu près similaire dans les 2 bras (bénéfice à la limite de la significativité statistique pour le bévécizumab), peut-être parce que la survenue d'un rash cutané était espérée comme prédictive d'une bonne réponse au traitement (figure 1, p. 280). Environ 1 patient sur 10 (11 % [124 sur 1137] dans les 2 bras) a pu avoir une résection à visée curative avec des survies prolongées fréquentes (SG médiane : 66,3 mois).

La présentation des résultats de l'essai du CALGB n'a pas fait état, pour l'instant de la survie, dans la population tout RAS (et BRAF) sauvage, des taux de réponse objective (RO), de la dose-intensité, des



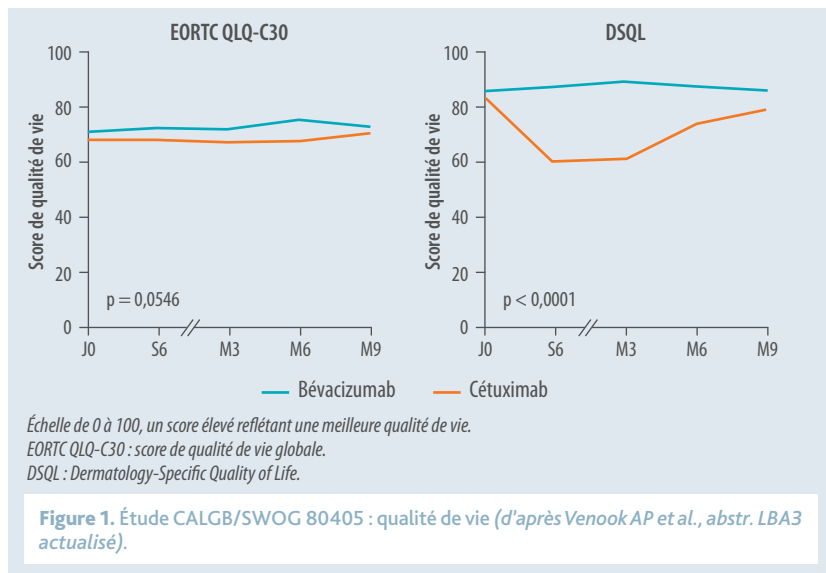
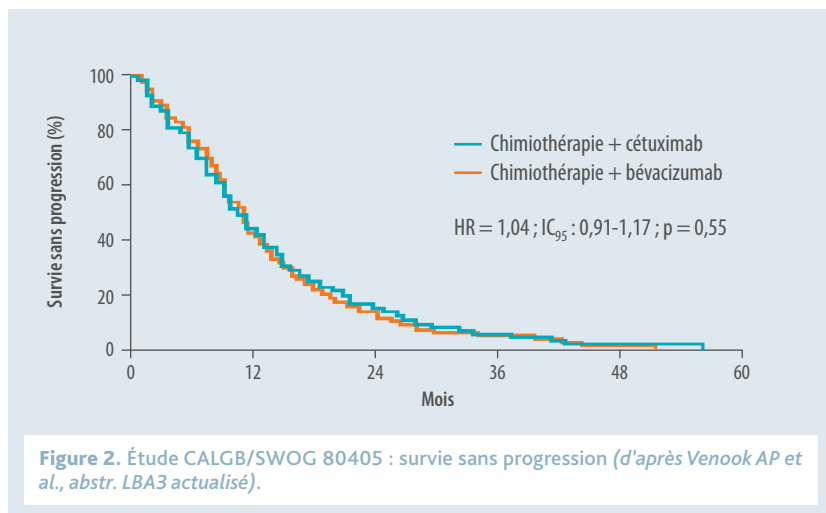


Tableau III. Essai CALGB/SWOG 80405 (d'après Venook AP et al., abstr. LBA3 actualisé).

	n	SSP, mois (IC ₉₅)	HR; IC ₉₅ ; p	SG, mois (IC ₉₅)	HR; IC ₉₅ ; p
Chimiothérapie + cétuximab	578	10,4 (9,6-11,3)	HR = 1,04; IC ₉₅ : 0,91-1,17; p = 0,55	29,9 (27,0-32,9)	HR = 0,925; IC ₉₅ : 0,78-1,09; p = 0,34
Chimiothérapie + bévacizumab	559	10,8 (9,7-11,4)		29,0 (25,7-31,2)	
FOLFOX + cétuximab	426	-	-	30,1 (26,6-34,8)	HR = 0,9; p = 0,09
FOLFOX + bévacizumab	409	-	-	26,9 (24,7-30,0)	
FOLFIRI + cétuximab	152	-	-	28,9 (25,6-34,2)	HR = 1,2; p = 0,28
FOLFIRI + bévacizumab	150	-	-	33,4 (27,3-41,3)	

SG : survie globale; SSP : survie sans progression.



traitements reçus en deuxième ligne et au-delà ou des analyses de biomarqueurs. Après un suivi médian de 24 mois, il n'y avait pas de différence significative en termes de SG ou de survie sans progression (SSP) entre les 2 bras (tableau III, figures 2 et 3). Ainsi, le bénéfice de SG observé dans le bras cétuximab dans l'étude FIRE-3 (sans bénéfice de taux de RO ou de SSP) n'a pas été retrouvé dans cette étude. Les résultats ne différaient pas significativement non plus selon le type de CT reçue, rejoignant ceux d'une étude de phase III japonaise chez 402 patients (395 éligibles) présentée cette année, dans laquelle le schéma FOLFIRI + bévacizumab était démontré non inférieur, voire même un peu supérieur en SG et QdV au schéma FOLFOX + bévacizumab en première ligne de traitement du CCRm (tableau IV) [Yamazaki K et al., abstr. 3534].

En résumé, en première ligne de traitement du CCRm KRAS sauvage (exon 2), les associations CT + bévacizumab ou CT + cétuximab sont similaires en termes d'efficacité, avec des SG prolongées (supérieures à 29 mois dans les 2 bras, 66 mois en cas de résection secondaire à visée curative). Les possibilités en première ligne de traitement du CCRm KRAS sauvage sont donc multiples, le choix de la première ligne devant tenir compte des préférences du patient, notamment en termes d'effets indésirables.

OPUS et CRYSTAL : actualisation "tout RAS"

Les essais évaluant le cétuximab en première ligne de traitement du CCRm en association avec une CT par FOLFOX (OPUS, phase II randomisée [Bokemeyer C et al., abstr. 3505]) ou FOLFIRI (CRYSTAL, phase III [Ciardiello F et al., abstr. 3506]) ont été ré-analysés en fonction du statut tumoral "tout RAS".

Au total, 26 et 15 % des patients initialement classés comme KRAS sauvage (exon 2) respectivement présentaient une mutation de KRAS (exons 3 ou 4) ou de NRAS (exons 2, 3 ou 4). Les patients RAS sauvage traités par CT + cétuximab avaient une augmentation de la SSP et de la SG (n'atteignant pas la significativité statistique dans l'essai OPUS, dont les effectifs étaient réduits) et du taux de RO, alors que les patients RAS muté ne tiraient aucun bénéfice de l'anti-EGFR (et même un effet délétère confirmé en association avec l'oxaliplatine dans l'essai OPUS) [tableau V].

Ces 2 études renforcent la nécessité de rechercher le statut RAS complet afin de sélectionner les patients RAS sauvage susceptibles de bénéficier de l'association d'une bichimiothérapie avec un anti-EGFR,

et d'exclure cette thérapie ciblée (potentiellement délétère pour eux en association avec l'oxaliplatine) pour les patients RAS muté.

Le défi des patients BRAF muté

Dans les CCRm, les mutations de BRAF sont peu fréquentes (6 à 10 % en première ligne) mais de mauvais pronostic (SG en règle inférieure à 1 an). L'essai italien de phase III TRIBE, qui avait démontré l'an dernier un bénéfice de survie de la quadrithérapie FOLFOXIRI + bévécizumab sur la trithérapie FOLFIRI + bévécizumab en première ligne de traitement du CCRm, a été lui aussi ré-analysé selon le statut RAS (codons 12, 13 et 61), mais aussi BRAF (Loupakis F et al., abstr. 3519).

Les 375 patients analysables (74 %) avaient des SSP et SG comparables à l'ensemble des patients randomisés (tableau VI). Une mutation de RAS a été trouvée dans 58 % des cas et une mutation de BRAF dans 7,5 % des cas.

Indépendamment du traitement reçu, la présence de mutations RAS ou BRAF avait un caractère pronostique : par rapport aux patients RAS/BRAF sauvage, la SSP des patients BRAF muté était significativement diminuée, à 7,0 mois (HR = 2,78; IC₉₅ : 1,61-4,80; p < 0,001), de même que la SG à 13,4 mois (HR = 5,67; IC₉₅ : 2,88-11,18; p < 0,0001). Pour les patients RAS muté, il n'y avait pas de différence trouvée en termes de SSP, à 11,0 mois (HR = 1,15; IC₉₅ : 0,91-1,45; p = 0,241), mais la SG était significativement plus courte, à 26,3 mois (HR = 1,44; IC₉₅ : 1,07-1,92; p = 0,015).

Dans le bras FOLFOXIRI + bévécizumab, la SSP et SG atteignaient 13,3 et 41,7 mois respectivement. La quadrithérapie conservait un bénéfice sur la trithérapie quel que soit le statut RAS ou BRAF, avec une tendance à un bénéfice plus marqué chez les patients BRAF muté (tableau VI).

Ces résultats renforcent l'intérêt de l'intensification de la CT chez les patients BRAF muté compte tenu de leur pronostic défavorable, comme le suggérait l'étude de phase II publiée par la même équipe (1), en attendant de possibles nouvelles pistes thérapeutiques. De fait, à la différence du mélanome, où la présence de la mutation BRAF confère une sensibilité aux inhibiteurs de BRAF, les essais d'inhibiteurs de BRAF en monothérapie dans les CCRm ont été décevants. Afin de contourner cette résistance, plusieurs équipes ont rapporté cette année les résultats d'essais de phase Ib de doubles ou triples associations de thérapies ciblées, associant un inhibiteur de BRAF (vémurafénib, encorafénib ou

dabrafénib) et 1 ou 2 autres inhibiteurs situés sur la voie de l'EGFR : anticorps anti-EGFR (panitumumab ou cétuximab), inhibiteur de PI3 kinase (BYL719) ou

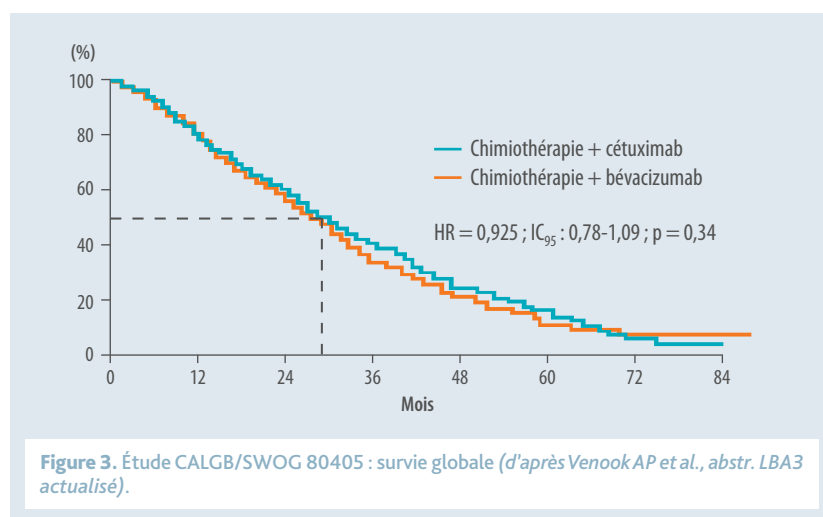


Tableau IV. Essai WJOG 4407G (d'après Yamazaki K et al., abstr. 3534 actualisé).

	FOLFIRI + bévécizumab (n = 197)	FOLFOX + bévécizumab (n = 198)	HR (IC ₉₅)	p
SSP (mois) [IC ₉₅]	12,0 (11,0-13,8)	10,7 (9,8-12,1)	0,91 (0,72-1,13)	0,43*
SG (mois) [IC ₉₅]	31,8 (27,5-38,0)	28,9 (26,7-36,5)	0,90 (0,68-1,19)	0,38
RO (%)	64	62	-	0,76
Résection (%)	12	13	-	0,76

RO : réponse objective; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

* p = 0,003 pour la non-infériorité.

Tableau V. Essais OPUS et CRYSTAL : analyse selon statut tumoral RAS (d'après Bokemeyer C et al., abstr. 3505; Ciardiello F et al., abstr. 3506, actualisés).

	CT + cétuximab versus CT seule	
	RAS sauvages (n = 87)	Tous RAS mutés (n = 167)
FOLFOX (OPUS)		
RO (%)	58 versus 29	37 versus 51
OR; IC ₉₅ ; p	3,3 [1,4-8,2]; p = 0,008	0,6 [0,3-1,1]; p = 0,09
SSP (mois)	12,0 versus 5,8	5,6 versus 7,8
HR; IC ₉₅ ; p	0,53 [0,27-1,04]; p = 0,062	1,54 [1,04-2,29]; p = 0,03
SG (mois)	19,8 versus 17,8	13,5 versus 17,8
HR; IC ₉₅ ; p	0,94 [0,56-1,56]; p = 0,80	1,29 [0,91-1,84]; p = 0,16
FOLFIRI (CRYSTAL)		
RO (%)	66 versus 39	32 versus 36
OR; IC ₉₅ ; p	3,11 [2,03-4,78]; p < 0,0001	0,85 [0,58-1,25]; p = 0,40
SSP (mois)	11,4 versus 8,4	7,4 versus 7,5
HR; IC ₉₅ ; p	0,56 [0,41-0,76]; p = 0,0002	1,10 [0,85-1,42]; p = 0,47
SG (mois)	28,4 versus 20,2	16,4 versus 17,7
HR; IC ₉₅ ; p	0,69 [0,54-0,88]; p = 0,002	1,05 [0,86-1,28]; p = 0,64

CT : chimiothérapie; RO : réponse objective; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

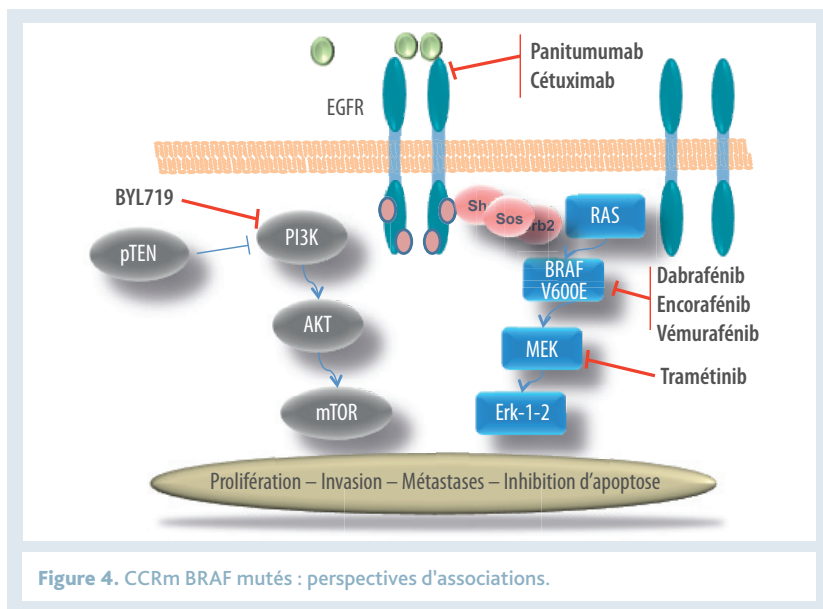


Figure 4. CCRm BRAF mutés : perspectives d'associations.

inhibiteur de MEK (tramétinib) [Liu L et al., abstr. 3513 ; Geel RV et al., abstr. 3514 ; Bendell JC et al., abstr. 3515 ; Hong DS et al., abstr. 3516 ; Corcoran RB et al., abstr. 3517 ; Taberero J et al., abstr. 3518] (figure 4). Des réponses tumorales ont pu ainsi être obtenues chez des patients largement prétraités, ayant parfois même déjà reçu des anti-EGFR (tableau VII).

Traitement de maintenance : bévacizumab seul ou associé à la capécitabine ?

L'essai de phase III allemand AIO KRK 0207 a comparé, chez 473 patients atteints d'un CCRm non progressif après 24 semaines de CT d'induction en première ligne par fluoropyrimidine (capécitabine : 84 % ; 5-FU : 16 %),

oxaliplatine et bévacizumab (parmi 829 patients inclus au départ), un traitement de maintenance par bévacizumab seul ou associé à la fluoropyrimidine ou une pause thérapeutique (Arnold D et al., abstr. 3503). L'absence de bras par 5-FU seul, seul standard d'entretien formellement démontré, peut être notée. À la progression, le traitement d'induction pouvait être repris, ou l'investigateur pouvait passer à une deuxième ligne.

La survie jusqu'à échec du traitement (SET : début d'un cytotoxique différent du traitement d'induction) a été similaire dans les 3 bras, de même que la SG (tableau VIII). En revanche, la SSP était significativement supérieure dans les bras avec bévacizumab comparativement au bras abstention. La différence entre les résultats de SSP et de SET peut s'expliquer par la faible proportion de patients ayant eu une réinduction de leur traitement initial : 21 % dans le bras bithérapie, 43 % dans le bras monothérapie et 45 % dans le bras pause, peut-être entre autres du fait que le traitement d'induction a duré 6 mois, pouvant compromettre la réintroduction de l'oxaliplatine en cas de neuropathie résiduelle limitante.

Dans l'essai de phase III néerlandais CAIRO-3, dont les résultats actualisés ont été présentés cette année, les patients ont reçu une CT d'induction plus courte (6 cycles de capécitabine + oxaliplatine + bévacizumab), sans enregistrement en début de première ligne, et ont été randomisés entre observation ou traitement de maintenance par capécitabine + bévacizumab, avec évaluation tumorale toutes les 9 semaines (6 semaines dans l'essai AIO) [Koopman M et al., abstr. 3504]. La SSP (jusqu'à deuxième progression après réintroduction du traitement d'induction), critère de jugement principal de l'étude, et la SSP étaient plus longues dans le bras maintenance, la différence de SG n'atteignant pas la significativité statistique (tableau VIII).

Tableau VI. Essai TRIBE : analyse selon le statut tumoral RAS et BRAF (d'après Loupakis F et al., abstr. 3519 actualisé).

	SSP (mois)		HR (IC ₉₅)	SG (mois)		HR (IC ₉₅)
	FOLFIRI + bévacizumab	FOLFOXIRI + bévacizumab		FOLFIRI + bévacizumab	FOLFOXIRI + bévacizumab	
Population ITT (n = 508)	9,7	12,1	0,75 (0,62-0,90)	25,8	31,0	0,79 (0,63-1,00)
Évaluables RAS et BRAF (n = 375 [74 %])	10,3	12,1	0,80 (0,64-0,99)	25,8	31,0	0,86 (0,65-1,12)
RAS/BRAF sauvages (n = 129 [34 %])	11,3	13,3	0,75 (0,52-1,10)	34,4	41,7	0,85 (0,52-1,39)
RAS mutés* (n = 218 [58 %])	9,5	12,0	0,82 (0,62-1,09)	23,1	30,8	0,86 (0,60-1,22)
BRAF mutés (n = 28 [28 %])	5,5	7,5	0,55 (0,26-1,18)	10,8	19,1	0,55 (0,24-1,23)

ITT : en intention de traiter ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression.

* Codons 12, 13 et 61 – KRAS : 198 (53 %) ; NRAS : 20 (5 %).





Tableau VII. CCRm BRAF muté : combinaisons de thérapies ciblées (d'après Liu L et al., abstr. 3513; Geel RV et al., abstr. 3514; Bendell JC et al., abstr. 3515; Hong DS et al., abstr. 3516; Corcoran RB et al., abstr. 3517; Tabernero J et al., abstr. 3518, actualisés).

Traitements				n	RO (%)	Stabilisations tumorales (%)	Contrôle tumoral (%)
BRAF <i>i</i>	MEK <i>i</i>	PI3K <i>i</i>	Autres				
Dabrafénib	Tramétinib	-	-	43	12	51	63
Dabrafénib	-	-	Panitumumab	15	13	73	86
Vémurafénib	-	-	Cétuximab	11	-	36	36
Encorafénib	-	-	Cétuximab	26	29	50	79
Dabrafénib	Tramétinib	-	Panitumumab	15	40	40	80
Vémurafénib	-	-	Cétuximab Irinotécane	8	50	50	100
Encorafénib	-	BYL719	Cétuximab	25	30	60	90

i : inhibiteur; RO : réponse objective.

Tableau VIII. Essais de maintenance AIO KRK 0207 et CAIRO-3 (d'après Arnold D et al., abstr. 3503; Koopman M et al., abstr. 3504, actualisés).

	Fluoropyrimidine + bévécizumab	Bévécizumab	Pause	HR (IC ₉₅)	p
AIO KRK 0207	(n = 141)	(n = 153)	(n = 153)		
SG (mois)	23,8	26,2	23,1	-	0,70
SET (mois)	6,8	6,5	6,1	-	0,099
				1,21* (0,95-1,56)	0,13*
SSP (mois)	6,2	4,8	3,6	1,57** (1,24-1,99)	< 0,001**
				2,06*** (1,24-1,99)	< 0,001***
CAIRO-3	(n = 278)	(n = 279)	-		
SSP2 (mois)	11,7	8,5	-	0,67 (0,56-0,81)	< 0,0001****
SSP (mois)	8,5	4,1	-	0,43 (0,36-0,52)	< 0,0001****
SG (mois)	21,8	18,1	-	0,89	0,22****

SET : survie jusqu'à échec du traitement; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

* Bévécizumab versus fluoropyrimidine + bévécizumab.

** Pause versus bévécizumab.

*** Pause versus fluoropyrimidine + bévécizumab.

**** Fluoropyrimidine + bévécizumab versus pause.

En résumé, les résultats de ces 2 essais sont en faveur de poursuivre un traitement d'entretien par fluoropyrimidine + bévécizumab (voire bévécizumab seul chez certains patients?) et de ne pas arrêter la totalité du traitement – du moins tant que l'on ne saura pas identifier précisément les patients chez qui une pause thérapeutique pourra être envisagée de façon sûre.

Cancers de l'estomac et antiangiogéniques : du sang neuf !

Le ramucirumab, IgG1 anti-VEGFR-2 qui a montré son efficacité dans le cancer gastrique métastatique

en deuxième ligne de traitement seul (essai REGARD [2]) ou associé au paclitaxel (essai RAINBOW), a été testé en combinaison avec le FOLFOX en phase II randomisée en double aveugle contre placebo en première ligne de traitement chez 168 patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage, du cardia ou de l'estomac (Yoon H et al., abstr. 4004). La toxicité de la combinaison FOLFOX + ramucirumab, en dehors des toxicités induites par l'oxaliplatine, est représentée par l'hypertension artérielle, les saignements (digestifs et épistaxis), la thrombopénie, l'anorexie, la déshydratation et l'hypokaliémie. On note un taux d'arrêt de traitement pour d'autres raisons que la progression

dans 48 % des cas dans le bras FOLFOX + ramucirumab, contre 16 % dans le bras FOLFOX seul. Les résultats de cette étude sont négatifs en taux de RO (45 versus 46 %), SSP (6,4 versus 6,7 mois ; HR = 0,98 ; IC₉₅ : 0,69-1,37 ; p = 0,89) et SG (11,7 versus 11,5 mois ; HR = 1,08). Une analyse dans le sous-groupe de patients avec cancer du cardia ou de l'estomac retrouve un avantage en SSP (9,3 versus 7,6 mois ; HR = 0,53 ; IC₉₅ : 0,29-0,97 ; p = 0,036). Cela suggère donc, d'une part, que la combinaison oxaliplatine + ramucirumab (comme suggéré dans d'autres études avec d'autres antiangiogéniques) est peut-être sous-optimale, et, d'autre part, que les adénocarcinomes de l'œsophage ont peut-être un comportement biologique ou une sensibilité au traitement différents de ceux des cancers plus distaux. L'étude RAINBOW, essai international de phase III contre placebo qui évaluait le ramucirumab en combinaison avec le paclitaxel en deuxième ligne de traitement chez 655 patients atteints d'un cancer du cardia ou de l'estomac progressant sous CT par 5-FU + platine et de PS 0-1, a montré des résultats de SG différents entre les patients japonais (n = 140) et les patients occidentaux (n = 398) [figure 5] (Hironaka S et al., abstr. 4005). L'analyse détaillée présentée à Chicago ne retrouve pas de différence en termes de tolérance mais un recours significativement plus important aux lignes ultérieures chez les patients japonais, avec 73 % de troisième et 25 % de quatrième ligne (versus 35 et 10 % respectivement en Occident). Le ramucirumab paraît au moins aussi efficace dans la population japonaise que dans la population occidentale, mais sans impact sur la SG chez les Japonais (tableau IX), suggérant une prise en charge plus active au-delà de la deuxième ligne chez ceux-ci ou des caractéristiques génétiques et culturelles différentes (screening), éléments qui justifient désormais des études spécifiques selon les zones géographiques. On se rappellera que cette hétérogénéité géographique avait été pointée comme une cause plausible de l'échec de l'essai de phase III AVAGAST avec le bévacicumab en première ligne (3). Ainsi, le ramucirumab est le premier antiangiogénique efficace dans le cancer gastrique avancé, résultats confortés par ceux rapportés à Chicago avec l'apatinib, nouvel inhibiteur de tyrosine kinase ayant une forte sélectivité pour le VEGFR-2, qui a augmenté la SSP (2,6 versus 1,8 mois ; HR = 0,44 ; IC₉₅ : 0,33-0,61 ; p < 0,0001) et la SG (6,5 versus 4,7 mois ; HR = 0,71 ; IC₉₅ : 0,54-0,94 ; p = 0,0149) dans une étude de phase III chinoise en double aveugle contre placebo chez 273 patients atteints d'un cancer gastrique avancé après échec de 2 lignes de traitement (Qin SP et al., abstr. 4003). À suivre...

Cancers digestifs : en bref

- Dans l'étude de phase III américaine RTOG 0436 menée chez 344 patients avec cancer de l'œsophage T1N1 et/ou T2-T4 N+ et/ou M1a, l'ajout de cétuximab à la RCT (54 Gy + paclitaxel + cisplatine) n'a augmenté ni la SG (44 versus 42 % à 2 ans ; HR = 0,92 ; IC₉₅ : 0,71-1,20 ; p = 0,72) quel que soit le type histologique (adénocarcinome ou épidermoïde) ni la réponse complète clinique (endoscopique ; 56 versus 59 %) [Ilson DH et al., abstr. 4007].
- Les résultats finaux de l'essai de phase III sud-coréen ARTIST, comparant RCT adjuvante (encadrée

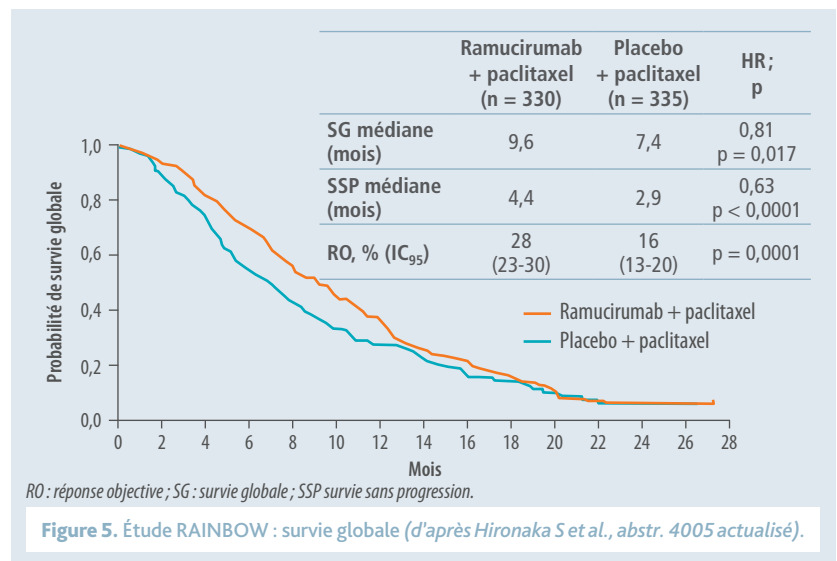


Figure 5. Étude RAINBOW : survie globale (d'après Hironaka S et al., abstr. 4005 actualisé).

Tableau IX. Essai RAINBOW (d'après Hironaka S et al., abstr. 4005 actualisé).

	Japonais (n = 140)		Occidentaux (n = 398)	
	Ramucirumab + paclitaxel (n = 68)	Placebo + paclitaxel (n = 72)	Ramucirumab + paclitaxel (n = 198)	Placebo + paclitaxel (n = 200)
SG (mois)	11,4	11,5	8,6	5,9
HR (IC ₉₅)	0,88 (0,60-1,28)		0,73 (0,58-0,91)	
p	0,51		0,005	
SSP (mois)	5,6	2,8	4,2	2,8
HR (IC ₉₅)	0,50 (0,35-0,73)		0,63 (0,51-0,79)	
p	0,0002		< 0,0001	
RO, % (IC ₉₅)	41 (30-53)	19 (12-30)	27 (21-33)	13 (9-18)
p	0,0035		0,0004	
Contrôle tumoral, % (IC ₉₅)	94 (86-98)	75 (64-84)	77 (70-82)	57 (50-63)
p	0,0021		< 0,0001	

RO : réponse objective ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression.

Références bibliographiques

1. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore Let al. FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50(1):57-63.

2. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al.; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31-9.

3. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2119-27.

de CT) et CT adjuvante seule après résection complète et curage ganglionnaire D2 chez 458 patients atteints d'un cancer de l'estomac, montrent l'absence de bénéfice de survie sans récurrence (SSR : critère de jugement principal; HR = 0,74; p = 0,92) ou de SG (HR = 1,13; p = 0,52). Toutefois, la SSR était améliorée en cas de tumeur pN+ (SSM à 3 ans : 76 versus 72 %; p = 0,04) ou de type intestinal (94 versus 83 %; p = 0,01), et le taux de récurrence locale était significativement diminué par la RCT (7 versus 13 %; p = 0,033). En pratique, cette étude conforte le positionnement actuel du Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), qui privilégie la CT périopératoire à la RCT postopératoire, qui reste cependant une option et peut avoir une tolérance tout à fait correcte (Lee J et al., abstr. 4008).

► Les résultats actualisés de l'essai international de phase III LAP 07, qui n'avait pas montré l'an dernier de bénéfice en SG de la RCT chez des patients avec cancer du pancréas localement avancé non progressif après 4 mois de CT d'induction par gemcitabine avec ou sans erlotinib par rapport à la poursuite de la même CT 2 mois supplémentaires, ni d'intérêt de

l'erlotinib, montrent que les patients traités par RCT ont significativement moins de progressions loco-régionales que ceux traités par CT (32 versus 46 %) et un temps médian sans traitement significativement allongé (6,1 versus 3,7 mois; p = 0,017). Ces résultats suggèrent que la RCT peut être bénéfique à un sous-groupe de patients (Huguet F et al., abstr. 4001).

► L'étude internationale de phase III en double aveugle contre placebo STORM, évaluant l'intérêt du sorafénib pendant 4 ans après résection ou ablathémie d'un carcinome hépatocellulaire chez 1 114 patients naïfs de traitement systémique, n'a montré aucun avantage en SSM (33,4 versus 33,8 mois; HR = 0,94; IC₉₅ : 0,78-1,13; p = 0,26) ou en SG. Le traitement a été réduit dans 80 % des cas et interrompu dans 26 % des cas de manière anticipée avec une durée médiane de traitement de 11 mois, ce qui est très loin des objectifs initiaux (Bruix J et al., abstr. 4006). ■

D. Malka déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Amgen, Sanofi Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Teva, Keocyt, Lilly, Imclone, Merck Serono.

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision

in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef. Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données INIST-CNRS,
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publicitaires en marge des articles scientifiques.