

Place des biothérapies (anticorps monoclonaux) dans le traitement des cancers du colon

Résultats des essais randomisés concernant les biothérapies dans le cancer colorectal métastatique

Catherine Brezault- Hôpital Cochin, Paris

La chimiothérapie par le 5 Fluoro-Uracile (5 FU) a été pendant longtemps le seul traitement possible des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Depuis une dizaine d'années, l'oxaliplatine et l'irinotécan sont venus enrichir nos possibilités thérapeutiques. Très récemment, une nouvelle génération de molécules appelées « biothérapies » change notre conception de la chimiothérapie.

Les deux molécules actuellement le plus étudiées sont le cetuximab et le bevacizumab.

Le cetuximab (Erbitux®)

Le cetuximab est un anti-corps monoclonal humanisé dirigé spécifiquement contre le récepteur de croissance épidermique de type 1 (EGFR 1). Il se lie à l'EGFR avec une forte affinité entraînant une inhibition de la fonction du récepteur, impliqué dans le contrôle de la survie cellulaire, dans l'angiogenèse, dans la migration et l'invasion cellulaires et dans le potentiel métastatique des cellules. De nombreux cancers dont le cancer colo-rectal ont une expression importante d'EGFR détectées par des techniques d'immuno-histochimie.

Chez la souris, dans un modèle de xénogreffes de tumeurs colorectales humaines réfractaires à l'irinotécan, l'association cetuximab/irinotécan montre un effet supra-additif important alors que le cetuximab ou l'irinotecan seuls n'ont pas d'effet sur la croissance tumorale (1).

Les premiers essais chez l'homme ont donc étudié l'apport du cetuximab dans des cancers colorectaux métastatiques après échec de l'irinotécan.

Le principal essai réalisé est un essai multicentrique de phase II appelé « étude Bond » (Bowel Oncology with cetuximab aNTiBody)(2). Les 329 patients inclus étaient atteints de cancers colo-rectaux métastatiques résistant au CPT 11 (progression sous CPT 11 ou dans les 3 mois ayant suivi l'arrêt du CPT 11). Ces patients recevaient soit du cetuximab associé au CPT 11 selon le même protocole sous lequel ils avaient progressés soit du cetuximab seul (randomisation 2/1). Parmi ces patients, 40% avaient reçu au moins 3 lignes de chimiothérapie et 60% un traitement par oxaliplatine. Les tumeurs devaient exprimer l'EGFR en immunohistochimie. Les toxicités de grade 3-4 du cetuximab étaient essentiellement l'asthénie (10,4%), la « pseudo-acné » (5,2%) et les réactions d'hypersensibilité (3,5%). Le cetuximab n'augmentait pas la toxicité de

l'irinotécan. Le taux de réponse objective, critère principal de l'étude était de 22,9% pour l'association et de 10,8% dans le bras cetuximab seul ($p=0,007$). La survie sans progression était significativement augmentée en cas de traitement par l'association (4,1 mois /1,5 mois). La survie globale était de 8,6 mois pour l'association et de 6,9 mois pour le cetuximab seul ($p= 0,48$). Cette étude a permis au cetuximab d'obtenir l'AMM en 2^{ème} ligne dans les cancers colo-rectaux métastatiques résistant à l'irinotécan et exprimant l'EGFR. Il est également intéressant de noter que dans cette étude, le taux de réponse était indépendant du nombre et du type de lignes antérieures et que les réactions cutanées étaient prédictives d'efficacité. Cette étude a été confirmée par celle de Saltz avec moins de patients (3).

Le niveau de positivité d'EGFR ne semble pas corrélé à l'efficacité ni dans l'étude Bond ni dans une étude de Lenz et al. Dans cette étude, également rapportée à l'ASCO 2004, des patients traités par cetuximab et dont la tumeur ne surexprimait pourtant pas l'EGFR ont répondu au traitement(Lenz et al. A3510).

Encore à l'ASCO 2004 plusieurs études semblent montrer des résultats encourageants du cetuximab en 1^{ère} ligne de traitement en association avec le 5 FU et l'irinotecan (Rougier et al, A 3513), ou avec l'oxaliplatin (Taberno et al, A 3512). Des études sont aussi en cours en traitement adjuvant.

Le bevacizumab (Avastin®)

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) stimule la néoangiogenèse tumorale et participe au développement des métastases. Le bevacizumab est un anticorps recombinant humanisé anti VEGF. Il inhibe la croissance de cellules tumorales et potentialiserait l'action de la chimiothérapie par ses effets antiangiogénique en favorisant l'arrivée des agents cytotoxiques jusqu'aux cellules tumorales par diminution de la pression interstitielle tumorale.

Un premier essai de phase II randomisé comparant l'association bevacizumab -FUFOL au FUFOL seul en 1^{ère} ligne de traitement de cancer colorectal métastatique a montré dans le bras expérimental une augmentation de la réponse objective (40% versus 17%), de la survie sans progression (9 versus 5,2 mois) et de la survie médiane (21,5 versus 13,8 mois). (4)

Les mêmes auteurs ont testé l'intérêt du bevacizumab (5mg /kg tous les 15 jours) à l'association FUFOL - CPT 11 (IFL : irinotécan : 125 mg/m₂ + 5 FU bolus : 500mg/m₂ +acide folinique : 20 mg/m₂, en bolus hebdomadaire, 4 semaines sur 6) ou FUFOL.(5). 813 patients présentant un cancer colorectal métastatique

Après inclusion des 300 premiers patients, le bras FUFOL +bevacizumab a été arrêté car l'association IFL + bevacizumab ne montrait pas de toxicité intolérable.

Les toxicités étaient les mêmes dans les deux bras sauf pour l'hypertension artérielle où le bevacizumab augmentait les risques de toxicité de grade 3 (11% versus 2,3%) et pour la survenue de 6 (1,5%) perforations intestinales dans le bras IFL + bevacizumab.

Le taux de réponse objective était significativement plus important dans le bras IFL + bevacizumab par rapport au bras IFL + placebo (44,8% versus 34,8%). De même, la survie sans progression et la survie globale étaient significativement augmentées dans le bras expérimental (10,6 mois versus 6,2 mois et 20,3 mois versus 15,6 mois).

L'impact éventuel des traitements de 2^{ème} ligne dans cette étude a été étudié et présenté sous forme d'abstract à L'ASCO 2004.(Hedrick et al. A 3517). Dans chaque bras, un peu plus de la moitié des patients avaient reçu une 2^{ème} ligne de traitement avec ou sans oxaliplatine. Le sous-groupe de patients ayant eu de l'IFL + bevacizumab puis de l'eloxatine avait la médiane de survie la plus longue de 25,1 mois.

Par contre si le bénéfice de l'adjonction de bevacizumab en 1^{ère} ligne semble être prometteur, dans une étude aussi rapportée à l'ASCO 2004 , il ne semble pas en être de même après plusieurs lignes (Chen, A 3515).

De nombreuses études n'ont été publiées encore que sous forme d'abstracts et demandent confirmation. Cependant ces « biothérapies » semblent être une avancée majeure dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques mais leur place exacte dans la stratégie thérapeutique reste à déterminer. De même, il faudrait trouver des déterminants biologiques ou moléculaires plus précis pour définir des sous-groupes de patients à qui ces traitements sont particulièrement profitables.

Bibliographie

- 1- Prewett MC et al. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2002 ; 8 : 994-1003.
- 2- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 ; 35 (4) : 337-345.
- 3- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004 ; 22(7) : 1201-1208.

- 4- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 60-5.
- 5- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 ; 350 : 2335-42.