

## Cancer du pancréas

# Bevacizumab : espoirs et déception

David Malka,  
Institut Gustave Roussy, Villejuif

Deux études américaines de phase II ont évalué l'intérêt de l'addition du bevacizumab (10 mg/kg tous les 14 jours) à une chimiothérapie par gemcitabine et oxaliplatine (schéma Gemox) dans le traitement de première ligne du cancer du pancréas avancé [1, 2]. Les patients inclus dans ces deux études avaient un adénocarcinome pancréatique sans envahissement viscéral ou vasculaire de voisinage à risque hémorragique. Trois décès toxiques par perforation gastrique, ischémie cérébrale ou défaillance multiviscérale ont été observés, auxquels s'ajoutaient 12 effets indésirables de grade 3-4 imputés au bevacizumab (thrombose (n = 9), ischémie cérébrale (n = 1), perforation du grêle (n = 1), fuite du grêle (n = 1)) [2]. Les résultats en termes d'efficacité ont été encourageants dans cette population majoritairement ou exclusivement métastatique (mais en bon état général), et pourraient justifier une comparaison à la gemcitabine, standard actuel, dans un essai de phase III (tableau 1).

L'essai randomisé de phase III du CALGB 80303 a évalué en double aveugle contre placebo l'addition de bevacizumab (10 mg/kg tous les 14 jours) à la gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup>/semaine en 30 minutes, 3 semaines sur 4) chez 602 patients atteints d'adénocarcinome pancréatique localement avancé ou métastatique. Étaient exclus les patients à risque hémorragique (envahissement des organes de voisinage, varices œsogastriques, épisode hémorragique < 6 mois...) ou ayant eu récemment une chirurgie (< 28 jours) ou une biopsie (< 7 jours); en revanche, les traitements anticoagulants et les antécédents thrombo-emboliques étaient autorisés. Les patients étaient comparables pour l'âge, le sexe et les trois facteurs de stratification : statut de performance, stade tumoral et antécédent de radiothérapie adjuvante. Cet essai a été arrêté prématurément pour inefficacité du bras expé-

**Tableau 1. Cancer du pancréas : association Gemox-bevacizumab.**

	Jafari M, <i>et al.</i> [1] n (%)	Kim GP, <i>et al.</i> [2] n (%)
Patients inclus (évaluables)	38 (23)	82 (80)
Âge (extrêmes) (ans)	ND (40-77)	62,5 (32-86)
Statut de performance Ecog 0-1	35 (92)	78 (95)
Stade tumoral		
Localement avancé	7 (18)	0 (0)
Métastatique	31 (82)	82 (100)
Efficacité		
Réponses objectives	9 (39)	9 (11)
Contrôle tumoral	20 (87)	56 (71)
Survie à 6 mois	72	65
Survie médiane (mois)	ND	8,1
Temps à progression médian (mois)	ND	5,7

ND : non disponible.

**Tableau 2. Cancer du pancréas : association gemcitabine-bevacizumab (d'après [3]).**

	Gemcitabine – bevacizumab	Gemcitabine – placebo
Patients (n)	302	300
Âge médian (ans)	63,8	65,0
Statut de performance Ecog 0-1 (%)	36/53	39/52
Stade tumoral		
Localement avancé (%)	15	16
Métastatique (%)	85	84
Radiothérapie adjuvante antérieure (%)	11	11
Efficacité		
Réponses objectives (%)	13,1	11,3
Contrôle tumoral (%)	54	47
Survie sans progression médiane (mois)	4,8	4,3
Survie globale médiane (mois)	5,7	6,0

riental : différence statistiquement non significative entre les deux bras en termes de survie sans progression (HR : 1,0 ; p = 0,99) ou de survie globale (HR : 1,09 ; p = 0,40) (tableau 2). La toxicité de grade 3/4 n'a été significativement différente que pour l'hypertension artérielle (8 % versus 2 %) et la protéinurie (4 % versus 1 %) ; 0,4 % de perforations digestives ont été observées dans le bras combiné (contre 0 % dans

le bras témoin). Ce grand essai ne confirme donc pas, comme trop souvent dans le cancer du pancréas, les résultats prometteurs de la phase II précédente (taux de réponse : 21 % ; survie médiane : 8,8 mois ; survie à un an : 29 %) [4].

### Références

1. Jafari M, *et al.* ASCO GI 2007 : résumé 141.
2. Kim GP, *et al.* ASCO GI 2007 : résumé 169.
3. Kindler HL, *et al.* ASCO GI 2007 : résumé 108.
4. Kindler HL, *et al.* J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8033-40.