

Digestif

Tumeurs digestives

Emmanuel Mitry

APHP Ambroise Paré, Service d'hépto-gastro-entérologie et oncologie digestive, Boulogne-Billancourt

<emmanuel.mitry@apr.aphp.fr>

Une fois n'est pas coutume, les réelles nouveautés concernant l'utilisation des anti-angiogéniques dans le traitement des tumeurs digestives n'ont pas cette année concerné les cancers colorectaux mais les carcinomes hépatocellulaires et les adénocarcinomes pancréatiques. Certaines nouvelles sont bonnes, d'autres pas. Les abstracts ont été publiés dans *J Clin Oncol* 2007 ; 25.

Cancers colorectaux

Bevacizumab

Des données actualisées de l'étude NO 16966 ont été présentées. Cette étude de phase III avait pour objectifs d'évaluer, selon plan factoriel 2x2, le bénéfice en termes de survie sans progression (SSP) de l'adjonction de bevacizumab à une bithérapie par XELOX ou FOLFOX et la non infériorité du XELOX par rapport au FOLFOX 4. L'objectif principal de l'étude a été atteint avec une augmentation significative de la SSP en cas de chimiothérapie + bevacizumab (voir *VEGF Actu* n° 5). Une analyse par sous-groupe montrait cependant que cette augmentation de survie n'était observée que dans le groupe XELOX et que la SSP n'était pas différente entre les patients traités par FOLFOX 4 ou FOLFOX 4 + bevacizumab. Les données de survie globale qui ont été présentées lors de cet ASCO montrent une tendance non significative en faveur de l'association chimiothérapie + bevacizumab (survie médiane 21,3 mois) par rapport au bras chimiothérapie seule placebo (survie médiane 19,9 mois, $p = 0,07$) (Saltz *et al.*, abst 4028).

Un arrêt prématuré de la chimiothérapie

+ bevacizumab en cas de neurotoxicité à l'oxaliplatine a été évoqué pour expliquer l'absence de bénéfice de cette association. Une analyse comparative des études NO 16966 et E3002 (FOLFOX ± bevacizumab en 2^e ligne a été réalisée afin d'évaluer la relation entre SSP et durée du traitement chez les patients traités par bevacizumab + oxaliplatine. Dans ces deux études, une amélioration significative de la SSP pour les patients traités par bevacizumab a été observée mais l'amplitude du bénéfice, par rapport aux patients traités sans bevacizumab, semblait plus important en 2^e ligne (HR = 0,61) qu'en 1^{re} ligne (HR = 0,83). Le pourcentage de patients en cours de traitement après un délai correspondant à la SSP médiane était de 34,8 % dans l'étude E3002 et de 26,2 % dans l'étude NO 16966. Les raisons de l'arrêt du traitement au moment de la SSP médiane étaient la toxicité dans 17,4 % des cas dans l'étude E3002 et de 29,7 % dans l'étude NO 16966, alors que les autres causes d'arrêt (progression ou autres raisons) étaient comparables dans les deux études. Ces résultats, qui sont à interpréter avec précautions puisqu'il s'agit de la comparaison rétrospective des données de deux études différentes, suggèrent que le moindre bénéfice en terme de SSP lié à l'ajout du bevacizumab dans l'étude NO 16966, pourrait avoir été favorisé par un arrêt prématuré du traitement chez les patients non progressifs présentant une neuropathie à l'oxaliplatine. Il est probable que chez ces patients, la survenue d'une neurotoxicité a entraîné un arrêt à la fois du

FOLFOX et du bevacizumab, alors qu'il aurait fallu poursuivre le traitement par 5FU + bevacizumab (Giantonio *et al.*, abst 4073).

Des données actualisées de l'étude BRITe (phase IV, cohorte de près de 2 000 patients traités par chimiothérapie + bevacizumab en 1^{re} ligne) suggèrent l'intérêt de la poursuite du bevacizumab en cas de progression (Grothey, *et al.*, abst 4036). Dans cette étude, une chimiothérapie de 2^e ligne était proposée dans 65,2 % des cas, avec poursuite du bevacizumab dans 53,8 % des cas après progression sous 1^{re} ligne de traitement. En analyse multivariée, la poursuite du bevacizumab après la première progression et la réalisation d'une deuxième ligne de traitement étaient indépendamment associées à une amélioration de la survie globale. Ces résultats sont intéressants mais devront être confirmés de façon prospective et randomisée. Deux études confirment la bonne tolérance et l'efficacité (taux de contrôle tumoral entre 85 et 95 %, SSP médiane supérieure à 11 mois) de l'association FOLFIRI + bevacizumab, à la dose de 5 mg/kg toutes les deux semaines, en traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques (Kopetz *et al.*, abst 4089, étude AVIRI Sobrero *et al.*, abst 4068). Une étude de phase II non randomisée monocentrique montre la faisabilité d'un traitement périopératoire associant XELOX + bevacizumab (6 cycles avant l'intervention, sans bevacizumab lors du 6^e cycle, puis 6 cycles postopératoires) en cas de métastases hépatiques résécables. Le taux de contrôle tumoral était excellent

avec 73 % de réponses objectives et 21 % de stabilisation ; 52 des 56 patients ont pu être opérés à visée curative, dont 41 avaient des métastases hépatiques isolées et 11 pour lesquels la résection des métastases hépatiques était associée à la résection de la tumeur primitive. Quatre patients n'ont pas été opérés en raison d'une progression tumorale dans 3 cas et dans un cas du fait de la découverte en peropératoire d'une atteinte plus étendue que ce qui était initialement envisagé. Il n'y a pas eu de décès postopératoire et la morbidité ne paraissait pas majorée. Après l'étude du MD Anderson présentée à l'ASCO GI 2007, cette étude suggère que, sous réserve d'arrêter le bevacizumab suffisamment longtemps avant l'intervention, une chimiothérapie péri-opératoire avec un traitement anti-angiogénique est faisable et ne paraît pas associée à une majoration du risque opératoire.

Autres molécules

Les résultats définitifs de l'étude CONFIRM 2, évaluant l'intérêt du PTK-ZK en association avec le FOLFOX 4 en traitement de seconde intention après progression sous irinotecan, ont été présentés. Ils confirment l'absence de bénéfice en termes de survie globale (12,1 *versus* 11,8 mois) malgré une augmentation significative de la SSP (5,5 mois *versus* 4,1 mois, $p = 0,026$) après traitement par PTK-ZK (Kohne *et al.*, abst 4033).

D'autres molécules ayant une activité anti-angiogénique, telles que le vandetanib (ZD6474) (Saunders *et al.*, abst 4085), l'AEE788 (Xiong *et al.*, abst 4065) sont en cours d'évaluation.

Autres tumeurs digestives

Carcinomes hépatocellulaires

Un des scoops de cet ASCO a été la présentation, en session plénière, de l'étude SHARP. Cette étude multicentrique

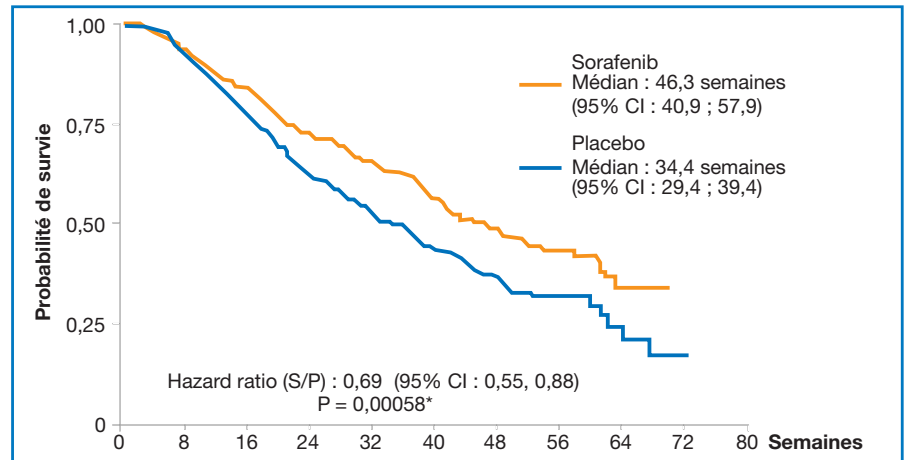


Figure 1. Essai SHARP. Survie globale.

internationale de phase III a évalué un traitement par sorafenib, une petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase ciblant, entre autres, les récepteurs VEGF-1 et 3, *versus* placebo dans le traitement des CHC avancés chez des patients en bon état général (ECOG 0-2) avec cirrhose non décompensée (*Child Pugh A*). Plus de 600 patients ont été inclus et une augmentation significative de la survie globale (46,3 semaines *versus* 34,4 semaines, HR = 0,69, $p = 0,00058$) a été observée dans le groupe recevant le sorafenib (figure 1). Cette amélioration de survie n'était pas liée à une amélioration du taux de réponse (2,3 % *versus* 0,4 %) mais à un meilleur contrôle évolutif avec un délai jusqu'à progression passant de 12,3 semaines dans le bras placebo à 24 semaines dans le bras sorafenib. La tolérance du traitement était satisfaisante et la fréquence des effets indésirables graves était identique dans les deux groupes de patients. Il s'agit d'une étude importante puisque c'est la première fois que l'on arrive à montrer une amélioration de survie dans cette situation et qu'elle permet d'établir un nouveau standard thérapeutique (Llovet *et al.*, abst LBA1).

Des résultats préliminaires concernant le bevacizumab utilisé seul ou en association avec l'erlotinib ou une chimiothérapie par CAPOX sont encourageants mais devront

être confirmés (Malka *et al.*, abst 4570 ; Thomas *et al.*, abst 4567 ; Sun *et al.*, abst 4574). Le sunitinib a également été évalué dans une étude de phase II avec des résultats très préliminaires montrant une assez bonne tolérance (Zhu *et al.*, abst 4637).

Adénocarcinomes pancréatiques

Nouvelles déceptions en revanche concernant l'intérêt des traitements anti-angiogéniques dans le traitement des adénocarcinomes pancréatiques avancés. L'association gemcitabine plus bevacizumab ne donne pas de meilleurs résultats que la gemcitabine seule. Dans une étude de phase III du CALGB ayant inclus plus de 600 personnes, la survie médiane était de 6,1 mois avec la gemcitabine contre 5,8 mois avec l'association gemcitabine plus bevacizumab. La SSP dans ces deux groupes était respectivement de 4,7 et 4,9 mois (Kindler *et al.*, abst 4508). Le bevacizumab n'a pas non plus d'intérêt seul ou en association avec le docetaxel dans le traitement de seconde ligne des patients ayant progressé sous gemcitabine (Astsaturon *et al.*, abst 4556).

Le sorafenib est bien toléré mais inefficace (Wallace *et al.*, abst 4608).

Les résultats semblent plus encourageants avec l'axitinib, un anti-VEGF oral, chez les patients en bon état général ayant des tumeurs localement évoluées (Spano *et al.*, abst 4551).