



Tumeurs digestives

Emmanuel Mitry¹, David Malka²

1. Hôpital René Huguenin, Institut Curie, Saint-Cloud

<emmanuel.mitry@curie.net>

2. Institut Gustave Roussy, Villejuif

<david.malka@igr.fr>

Sunitinib : TED et CHC

Emmanuel Mitry

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Comme le sorafénib, traitement de référence des CHC avancés chez les patients en bon état général atteints d'une cirrhose Child-Pugh A, le sunitinib a des propriétés anti-angiogéniques et anti-prolifératives (anti-VEGF-R, PDGF-β et c-KIT) et a montré une bonne efficacité dans plusieurs études de phase II - avec cependant une toxicité notable et la survenue de plusieurs décès toxiques. C'est fort logiquement que ces deux molécules ont été comparées dans une grande étude internationale de phase

III ayant inclus plus de mille patients (dont 75 % d'origine asiatique) atteints de cirrhose Child-Pugh A et dont l'état général était de grade ECOG 0/1 (étude SUN 1170). Le sunitinib était administré à la dose de 37,5 mg/j en continu et le sorafénib à la dose de 800 mg/j. L'étude a été interrompue prématurément en raison d'une surtoxicité dans le bras sunitinib sans bénéfice de survie. Il n'y avait pas de différence entre les deux bras de traitement en termes de survie sans progression (3,6 vs 3,0 mois ; p = 0,121) ou de temps jusqu'à progression (4,1 vs 3,8 mois ; p = 0,188) ; cependant, la survie globale était significativement inférieure dans le bras sunitinib (7,9 versus 10,2 mois ; HR : 1,30 ; IC₉₅ : 1,13-1,50 ; p = 0,0010) avec un taux de

toxicités sévères grade 3-4 de 82 % (versus 73 % pour le sorafénib) et plus de décès toxiques (9 % vs 1 %) (Cheng A, *et al.* : A4000).

Tumeurs neuroendocrines digestives

Pas de réelles nouveautés cette année à Chicago concernant le traitement des TED en général et la place des traitements anti-angiogéniques en particulier ; cependant, des données actualisées d'essais déjà connus ont été présentées. On retiendra essentiellement qu'une revue centralisée (portant sur 160 patients soit 93,6 % des cas inclus) des données de l'essai publié dans le NEJM (*N Engl J Med* 2011 ; 364 : 501-13) confirme (heureusement puisque le sunitinib a obtenu une AMM dans cette indication !) que le sunitinib améliore significativement la survie sans progression des tumeurs endocrines pancréatiques évolutives par rapport au placebo (12,6 vs 5,8 mois ; HR = 0,31, p < 0,0001, objectif principal de l'essai). En revanche, contrairement à ce qui avait été rapporté et publié initialement, des données actualisées lors d'un suivi plus prolongé montrent que la survie globale reste supérieure chez les patients traités par sunitinib (30,5 vs 24,4 mois), mais que la différence n'est plus significative (HR = 0,737, p = 0,19) (Raymond E, *et al.* : A4008).

Conflits d'intérêts : interventions ponctuelles pour Pfizer.

Cancer du côlon : traitement adjuvant

David Malka

L'addition de bevacizumab pendant un an à une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine pendant 6 mois après résection à visée curative d'un cancer du côlon de stade II ou III n'apporte pas de bénéfice, comme le confirment les résultats actualisés des essais C-08 [1] et AVANT [2]. Dans l'essai C-08 conduit par le NSABP, l'addition de bevacizumab induisait un béné-

Tableau 1. Étude NSABP C-08 : résultats.

Critère d'efficacité	HR pour mFOLFOX6 + bevacizumab (IC95)	p
SSM	0,93 (0,81-1,08)	0,34
< 15 mois	0,61 (0,48-0,78)	< 0,0001
> 15 mois	1,20 (1,00-1,44)	0,052
SG	0,96 (0,79-1,15)	0,64
Survie après récurrence	1,16 (0,94-1,43)	0,17
Survie pour les stades III	1,02 (0,83-1,24)	0,88
Délai jusqu'à récurrence	0,92 (0,78-1,09)	0,34

Tableau 1. Étude AVANT : résultats.

Sous-groupes	HR pour FOLFOX4 + bevacizumab (IC95) [n = 960]	HR pour XELOX + bevacizumab (IC95) [n = 952]
SSM à 3 ans	1,17 (0,98-1,39)	1,07 (0,90-1,28)
N1	1,37 (1,07-1,76)	1,14 (0,87-1,48)
N2	0,99 (0,78-1,26)	0,99 (0,78-1,26)
SG	1,31 (1,03-1,67)	1,27 (0,90-1,62)

Cancers du rein

Gaël Deplanque

Service d'oncologie, Groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, Paris

<gdeplanque@hpsj.fr >

ficé transitoire tant qu'il était administré, mais ne se traduisait pas par une prévention des récidives. Il existait même une tendance à un effet délétère après 15 mois (tableau 1). Il n'y avait cependant pas de diminution de la survie globale (SG), ce qui ne va pas dans le sens d'un phénotype tumoral plus agressif après exposition au bevacizumab ou d'une moindre sensibilité au bevacizumab lors du traitement des récidives survenant après bevacizumab adjuvant.

Dans l'essai AVANT, s'il existait comme dans C-08 un bénéfice marqué (*hazard ratio* [HR] = 0,61 et 0,63 dans les bras XELOX et FOLFOX) mais transitoire du bevacizumab le temps de son administration, l'addition de bevacizumab ne prolongeait toujours pas significativement la survie sans maladie (SSM) à 3 ans des patients avec cancer du côlon de stade III (objectif principal de l'essai), tant en association au FOLFOX4 (73 %) qu'au XELOX (75 %) comparativement au bras FOLFOX4 seul (76 % ; $p = 0,20$) (tableau 2). Les données de SG, encore immatures, suggèrent un effet délétère dans le bras FOLFOX4 + bevacizumab, mais la tendance était non significative dans le bras XELOX + bevacizumab. Les analyses de sous-groupes selon le sexe, l'âge, la race, le nombre de ganglions examinés ou le stade N montraient essentiellement que l'effet en faveur du bras contrôle ne se manifestait que dans les stades N1, mais non N2, suggérant que dans ces derniers, peut-être plus proches des stades métastatiques avérés, le bevacizumab garde son effet.

Conflits d'intérêts : Roche

Références

- Allegria CJ, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (Suppl.) : abst 3508.
- André T, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (Suppl.) : abst 3509.

Axitinib : un nouveau standard en seconde ligne ?


L'essai de phase III AXIS a fait l'objet de deux présentations orales [1, 2]. L'axitinib, ITK oral de seconde génération puissant et sélectif pour VEGF-R1, 2 et 3 a montré une activité antitumorale intéressante en phase II pour les cancers du rein résistant aux cytokines (taux de réponse de 44 % avec temps à progression de 15,7 mois) ou résistant au sorafénib (taux de réponse de 23 % avec survie sans progression de 7,4 mois). C'est dans ce contexte très compétitif de l'adénocarcinome rénal à cellules claires qu'une large étude randomisée de phase III a été lancée (sunitinib, sorafénib, temsirolimus, everolimus, bevacizumab/interféron, pazopanib). Les principaux critères de sélection étaient : cancer du rein en échec d'un traitement standard de 1^{re} ligne au moment du lancement de l'essai (c'est-à-dire progression sous ou après sunitinib, ou bevacizumab/interféron, ou temsirolimus, ou traitement par cytokines) ; indice OMS de 0 ou 1 ; maladie mesurable selon RECIST. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP). Selon un ratio 1/1 ont été randomisés 362 patients dans le bras expérimental axitinib à la dose de 2 x 5 mg/j et 361 patients dans le bras standard sorafénib à la dose de 2 x 400 mg/j. Les 2 bras de traitement étaient bien équilibrés avec un âge médian de 61 ans. La

SSP est de 6,7 mois pour l'axitinib vs 4,7 mois pour le sorafénib ($p < 0,0001$). Dans l'analyse en sous-groupe on remarquera qu'il ne semble pas y avoir de bénéfice pour les patients antérieurement traités par bevacizumab/interféron ou par temsirolimus. Mais les caractéristiques de ces patients ne sont pas pour l'instant rapportées (SSP plus longue avant initiation de la 2^e ligne ?). Les taux de réponse sont de 19,4 % pour l'axitinib contre 9,4 % pour le sorafénib avec un taux de stabilisation respectivement de 49,9 % et 54,4 %. Les arrêts de traitement pour toxicités sont de 3,9 % pour l'axitinib vs 8,2 %. Globalement le profil de tolérance est similaire pour les 2 drogues avec néanmoins plus d'HTA et d'hypothyroïdies pour l'axitinib mais par contre moins de syndromes mains-pieds et de rashes cutanés que pour le sorafénib. Les auteurs en concluent que l'axitinib est un nouveau standard de traitement du cancer du rein en seconde ligne et la FDA vient de lui octroyer une première AMM dans cette indication.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

- Rini BI, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (Suppl.) : abst 4503.
- Cella D, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 (Suppl.) : abst 4504.



lettre de l'angiogénèse

Je m'abonne pour 1 an (4 n°) à **VEGF Actu** au tarif de **26 euros**

MES COORDONNÉES

NOM : Prénom :
 Service : Raison sociale :
 Adresse :
 Code postal : Ville : Pays :
 Téléphone : Fax :


Conformément à la loi "Informatique et Libertés" du 06/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant.

PAIEMENT Ci-joint mon règlement d'un montant de : 26 €

par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**

par carte bancaire : Visa Eurocard / Mastercard American Express

N° Date d'expiration
 Notez les trois chiffres inscrits au dos de votre carte Date et signature :



BULLETIN À RETOURNER
 accompagné de votre règlement
 aux Editions John Libbey Eurotext
 127, Avenue de la République
 92120 Montrouge