

# Cancers digestifs

David Malka

Unité de gastro-entérologie, Département de médecine oncologique,  
Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

<david.malka@gustaveroussy.fr>

**Mots clefs :** cancer colorectal, métastase, estomac, régorafénib, tumeur endocrine, stroma

**1. En raison d'une différence du prix des anticorps monoclonaux thérapeutiques, une étude du CALGB/SWOG a montré une différence de coût du traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques de 39 000 \$ en faveur du bévacizumab, alors que les paramètres de survie et la qualité de vie ne sont pas différents selon le choix de l'anticorps associé à la chimiothérapie.**

**2. Dans les cancers colorectaux métastatiques en première ligne, une phase III a montré que l'addition de l'irinotécan à la chimiothérapie FOLFIRI + bévacizumab (réalisant ainsi une tétrathérapie FOLFOXIRI + bévacizumab) apportait une amélioration de la survie globale quels que soient les statuts BRAF et KRAS des tumeurs.**

**3. L'addition du bévacizumab à une chimiothérapie classique des cancers colorectaux métastatiques apporte une amélioration en termes de réponse et de survie sans progression chez le sujet de plus de 75 ans sans compromettre la qualité de vie. L'association chimiothérapie - bévacizumab paraît ainsi représenter un bon compromis efficacité - tolérance chez le sujet âgé.**

**4. Le régorafénib, un inhibiteur de tyrosine kinase anti VEGF-récepteurs, a montré dans une phase II randomisée concernant les cancers de l'estomac avancés prétraités par un platine, un avantage en survie sans progression par rapport à un placebo, confirmant ainsi l'intérêt de l'inhibition de l'angiogenèse dans cette localisation.**

**5. Dans le traitement des tumeurs endocrines digestives bien différenciées, l'essai de phase III SWOG S05018 a comparé le bévacizumab à l'interféron alpha PEGylé, en association à l'octréotide retard dans les deux bras. L'interféron s'est montré toxique et d'efficacité incertaine et le bévacizumab, au profil de tolérance adapté à cette population, n'a montré qu'une efficacité modeste.**

**6. Une étude de phase II randomisée a comparé le pazopanib (800 mg/j) aux soins de support chez 81 patients avec GIST métastatique ou localement avancée et prétraités par imatinib et sunitinib. La SSP a été significativement supérieure dans le bras pazopanib : 45 % sans progression à 4 mois contre 18 % dans le bras soins de support. La SG n'a pas été significativement différente entre les deux bras en raison d'un crossover.**

## Cancer colorectal métastatique

Quelle est la thérapie ciblée la plus coût-efficace en première ligne ?

L'analyse économique de l'étude CALGB/SWOG 80405, objectif secondaire de cet essai de phase III américain qui, rappelons-le, a comparé cétuximab et bévacizumab en association à une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne (FOLFOX ou FOLFIRI au choix de l'investigateur) chez 1 137 patients avec cancer colorectal métastatique (CCRM) KRAS sauvage, est d'autant plus importante qu'aucune différence de survie sans progression (SSP) ou de survie globale (SG) n'a été observée entre les deux bras de traitement [1]. La qualité de vie par année de vie gagnée (QALY), évaluée par le questionnaire EQ5D, n'était également pas différente selon les bras, malgré une administration hebdomadaire pour le cétuximab et des profils de tolérance très différents.

Selon les tarifs appliqués en 2014 aux États-Unis, la combinaison chimiothérapie-bévacizumab a un coût moindre pour une survie et une qualité de vie gagnée identiques à celui de l'association chimiothérapie-cétuximab. Le différentiel de coût final (39 000 \$ en faveur du bévacizumab) est principalement lié à l'écart de prix entre les deux anticorps.

Attention bien sûr à ne pas extrapoler cette analyse, spécifique du contexte américain, au contexte français, ce d'autant que d'autres coûts doivent également être pris en compte comme, par exemple, les coûts de transport, l'impact sur le travail, voire celui sur l'entourage familial.

## Quel est le traitement le plus efficace en cas de mutation BRAF ?

Loupakis *et al.* ont présenté les données actualisées de l'essai TRIBE en population globale et selon le statut *RAS* et *BRAF* [2]. Pour mémoire, cet essai de phase III

italien avait montré la supériorité de l'association FOLFOXIRI-bévacizumab par rapport à l'association FOLFIRI-bévacizumab en première ligne de traitement du CCRm non résecable, quel que soit le statut *KRAS*, en termes de SSP (12,1 vs. 9,1 mois ; HR

= 0,75 ; p = 0,003) et – à la limite de la significativité statistique – de SG (31,0 vs. 25,8 mois ; p = 0,054) [3].

Avec un suivi médian de 48,1 mois, les résultats actualisés ont montré une amélioration désormais statistiquement significative de la SG avec la tétrathérapie FOLFOXIRI-bévacizumab (29,8 vs. 25,8 mois ; HR = 0,80 ; p = 0,03) (figure 1). Parmi les patients évaluable pour *RAS/BRAF* (n = 391/508, soit 77 %), 28 (7 %) étaient *BRAF* mutés, 236 (60 %) *RAS* mutés et 93 (24 %) étaient *RAS/BRAF* sauvages. La SG, qui était de 37,1 mois pour les CCRm *RAS/BRAF* sauvages et de 25,6 mois pour les CCRm *RAS* muté, chutait à 13,4 mois chez les CCRm *BRAF* muté (p < 0,001). L'amélioration significative de la SG avec la tétrathérapie FOLFOXIRI-bévacizumab se manifestait dans les 3 sous-groupes moléculaires cités (respectivement 41,7 vs. 33,5 mois [HR = 0,77] ; 27,3 vs. 23,9 mois [HR = 0,88] et 19 vs. 10,7 mois [HR = 0,54]). Cette combinaison constitue donc une option de choix, immédiatement disponible, en cas de mutation de *BRAF*, mais aussi, eu égard aux résultats observés – dans cette population sélectionnée –, quel que soit le statut *RAS*.

## Quelle est la tolérance et l'efficacité des associations chimiothérapie – bévacizumab en 1<sup>re</sup> ligne chez le sujet âgé ?

L'essai de phase II randomisé français PRODIGE 20 a évalué la tolérance et l'efficacité du bévacizumab en association à

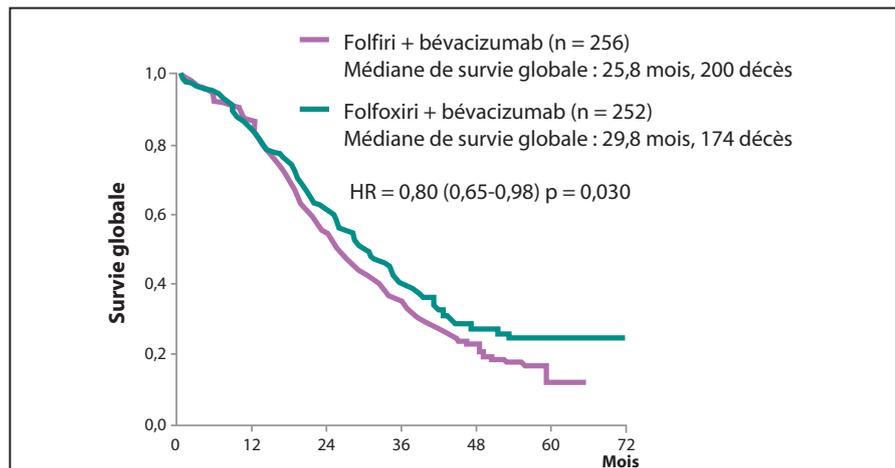


Figure 1. Essai TRIBE : survie globale.

Tableau 1. Essai PRODIGE 20.

	Chimiothérapie seule (n = 45)	Bévacizumab + chimiothérapie (n = 46)
Contrôle tumoral	33 (73,3 %)	36 (78,3 %)
Absence de dégradation de la qualité de vie > 2 points	29 (64,4 %)	27 (58,7 %)
Critère d'efficacité atteint	26 (57,8 %)	23 (50 %)
Absence d'hospitalisation non planifiée	32 (71,1 %)	30 (65,2 %)
Absence de toxicité cardio-vasculaire de grade 3-4	41 (91,1 %)	40 (87 %)
Critère de tolérance atteint	32 (71,1 %)	28 (60,9 %)

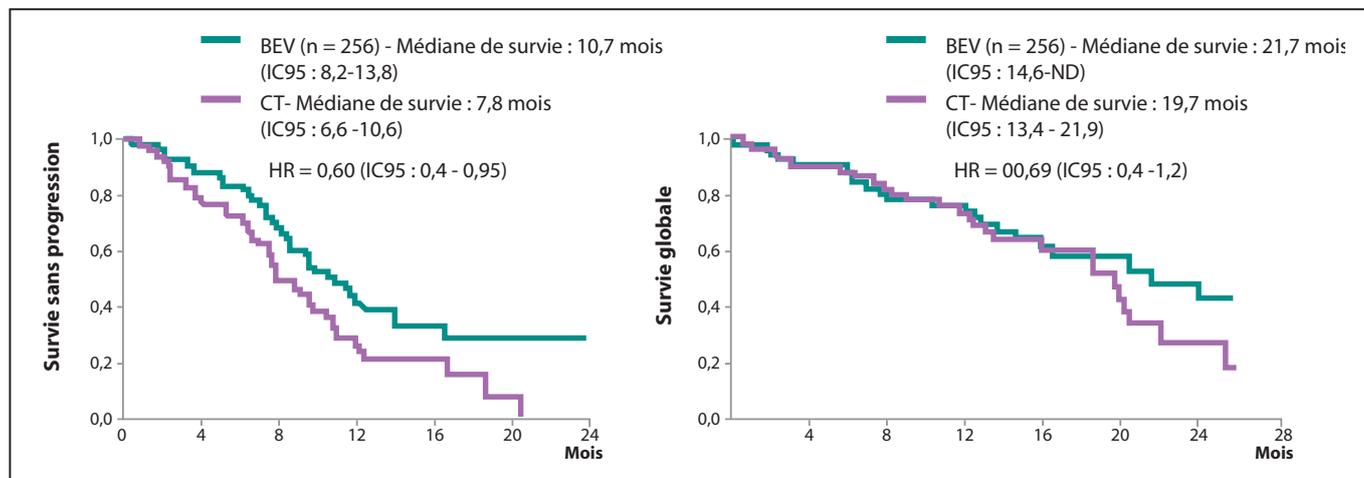


Figure 2. Essai PRODIGE 20 : survies.

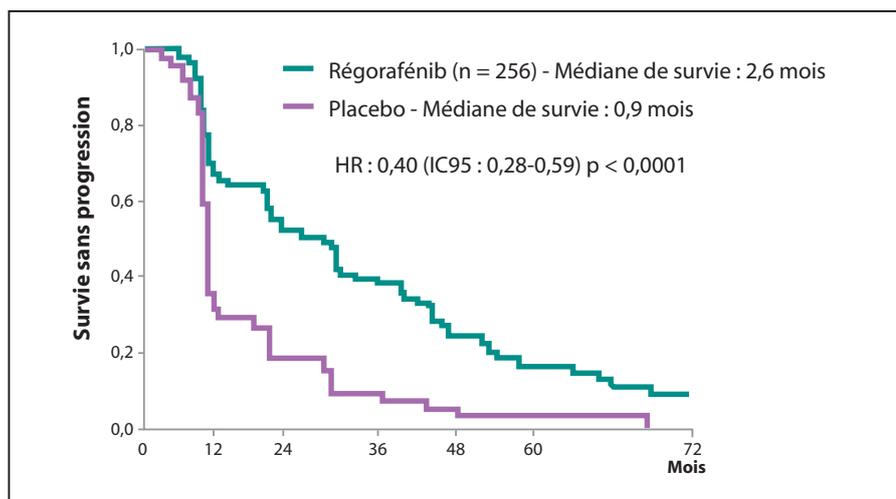


Figure 3. Essai INTEGRATE : survie sans progression.

une chimiothérapie de première ligne chez le sujet âgé de 75 ans et plus atteint de CCRm [4]. Les schémas de chimiothérapie permis étaient le LV5FU2 simplifié, le FOLFOX 4 simplifié et le FOLFIRI modifié (irinotécan à 150 mg/m<sup>2</sup> à la première cure, puis 180 mg/m<sup>2</sup> pour les cures suivantes en cas de bonne tolérance). Au total, 102 patients ont été inclus entre juillet 2011 et juillet 2013 (suivi médian : 18,8 mois ; IC<sub>95</sub> : 15,1-22,3), dont 91 patients évaluable pour le critère principal (100 pour la tolérance) : contrôle tumoral (stabilité ou réponse objective) à 4 mois et pour l'absence de diminution > 2 points de l'échelle de qualité de vie de Spitzer (tableau 1). Les courbes de survie sont présentées figure 2. L'association chimiothérapie – bévécizumab paraît ainsi représenter un bon compromis efficacité-tolérance chez le sujet âgé. On attendra toutefois les données matures de SSP et SG prévues pour 2016 pour conclure définitivement.

## Cancer de l'estomac : une place pour le régorafénib ?

Les résultats récents obtenus avec le ramucirumab ont validé l'intérêt de l'inhibition de l'angiogenèse dans le cancer gastrique avancé [5, 6]. L'essai de phase II randomisée INTEGRATE a évalué l'intérêt du régorafénib, inhibiteur de tyrosine kinase multicible (VEGFR-1-3, TIE2, PDGFR-β, RAF, RET, KIT), contre placebo dans le

cancer de l'estomac ou du cardia avancé prétraité par sels de platine [7]. Le critère principal était la SSP. Un *crossover* après progression était autorisé dans le bras placebo.

Au total, 150 patients ont été inclus (randomisation 2:1) et stratifiés selon le nombre de lignes antérieures (1 versus 2) et la région géographique (Australie/Nouvelle-Zélande vs Canada vs Corée). La dose médiane de régorafénib a été de 150 mg/jour ; 58 % des patients du bras placebo ont reçu secondairement du régorafénib.

Le taux de contrôle tumoral a été de 43% (3% de réponses partielles) avec le régorafénib, contre 16% avec le placebo. La SSP était signi-

ficativement augmentée avec le régorafénib (2,6 vs 0,9 mois ; HR = 0,40 ; p < 0,0001) (figure 3), et une tendance était notée pour la SG (5,8 vs 4,5 mois ; HR = 0,74 ; p = 0,11). Le bénéfice en SSP était observé quels que soient les sous-groupes, mais avec un effet différentiel selon l'origine géographique (HR = 0,12, p < 0,0001 pour la Corée vs HR = 0,61 ; p = 0,034 pour les autres). Les effets indésirables étaient ceux attendus.

L'étude est donc positive avec une amélioration de la SSP mais sans impact significatif sur la SG en raison notamment du *crossover* autorisé et peut-être aussi d'un manque de puissance statistique. Si ces résultats renforcent l'intérêt de l'inhibition de l'angiogenèse dans le cancer gastrique avancé, le bénéfice obtenu reste modeste. En conséquence, la place du régorafénib dans le cancer gastrique avancé n'est pas établie, ce d'autant que le ramucirumab est désormais disponible dans cette situation.

## Tumeurs endocrines

Le caractère fortement vasculaire de ces tumeurs et la surexpression caractéristique (et de mauvais pronostic) du VEGF font du bévécizumab un candidat de choix pour leur traitement.

L'essai de phase III SWOG S05018 a comparé le bévécizumab à l'interféron alpha PEGylé, en association à l'octréotide retard dans les deux bras, dans le traitement des

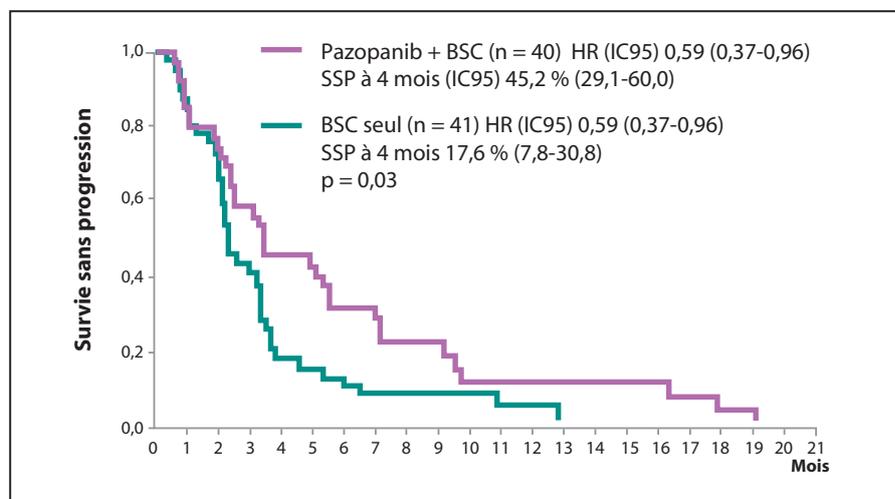


Figure 4. Pazopanib et GIST : survie sans progression.

tumeurs endocrines (TE) digestives bien différenciées [8]. Le critère de jugement principal était la SSP (relecture centralisée). Les hypothèses statistiques de départ, basées sur des critères d'inclusion visant à sélectionner des patients de mauvais pronostic (maladie progressive, syndrome sécrétoire réfractaire, grade G2 avec plus de 6 lésions, primitif colorectal ou gastrique ou échec de traitements antérieurs autres que les traitements à l'étude), ont été largement modifiées compte tenu du faible nombre d'événements observés, avec un doublement de l'effectif global. La population comprenait 35 % de TE iléales, progressives à l'inclusion pour 90 % d'entre elles, grade I dans 85 % des cas, largement multi-traitées (3 à 7 lignes antérieures).

La SSP n'a pas été supérieure sous bévacizumab (16,6 vs. 15,4 mois), malgré un taux de RO supérieur (12 % vs. 4 %). L'écart de SSP observé par les investigateurs était de 5 mois mais restait non significatif. La tolérance du bévacizumab restait classique et acceptable (hypertension, protéinurie), celle de l'interféron plus péjorative avec notamment 25 % de fatigues de grade 3 et 12 % de neutropénies. Le temps jusqu'à échec du traitement était de ce fait significativement réduit pour l'interféron (5,6 vs. 9,9 mois, HR = 0,72 ; p = 0,003). Au total, l'interféron est toxique et d'efficacité incertaine et le bévacizumab, au profil de tolérance adapté à cette population, montre une efficacité modeste, peut-être du fait que la population était plus hétérogène et le cancer d'évolution plus indolente que ne le souhaitaient les auteurs.

Évaluer l'effet de la combinaison des deux principales familles de thérapies ciblées validées dans les TE pancréatiques était logique. L'étude randomisée de phase II CALGB 80701, menée sur 150 patients avec TE pancréatique progressive dans les 12 mois, non prétraités par évérolimus et bévacizumab (4 % avaient reçu du suniti-

nib, 24 % une chimiothérapie et 50 % un analogue de la somatostatine), a comparé l'évérolimus à la combinaison évérolimus – bévacizumab [9]. La tolérance de la combinaison évérolimus – bévacizumab a été difficile, avec 81 % d'EI de grade 3-4 contre 49 % pour l'évérolimus, justifiant des adaptations de doses et causant des retards dans 46 % et 33 % des cas respectivement. Au total, 27 % des patients recevant la combinaison ont arrêté l'étude pour toxicité, contre 12 % pour l'évérolimus. Les EI de grade 3-4, outre ceux attendus (hypertension et protéinurie), comprenaient une diarrhée (11 %), une hyponatrémie (5 %) et une hypophosphatémie (10 %).

Le taux de RO (31 % vs. 12 %, p = 0,005) et la SSP évaluée par les investigateurs (16,7 vs. 14 mois ; HR = 0,80 ; p = 0,12) étaient significativement en faveur de la combinaison. La SG (35 mois) était identique dans les deux bras.

Cette combinaison produit donc un taux de RO inhabituellement élevé dans cette indication, mais au prix d'une toxicité renforcée. Peut-être faudrait-il évaluer plutôt une administration séquentielle des deux thérapies ciblées, à l'instar du cancer du rein.

### Tumeurs stromales gastro-intestinales

La séquence de traitements chez les patients ayant une tumeur stromale digestive (GIST) consiste en l'utilisation de l'imatinib en première ligne, suivi par le sunitinib en deuxième ligne et le régorafénib en troisième ligne. Le pazopanib est également un anti-angiogénique actif dans les sarcomes (essai PALETTE) [10].

Une étude de phase II randomisée a comparé le pazopanib (800 mg/j) aux soins de support chez 81 patients avec GIST métastatique ou localement avancée et prétraités par imatinib et sunitinib [11]. L'objectif principal était la SSP. Il n'y a pas eu de RO dans le bras pazopanib, mais 84 % de

patients ont eu une maladie stable. La SSP a été significativement supérieure dans le bras pazopanib : 45 % sans progression à 4 mois contre 18 % dans le bras soins de support (HR = 0,59 ; p = 0,03). La SG n'a pas été significativement différente : 17,8 mois avec le pazopanib et 12,9 mois dans le bras soins de support (p = 0,69). L'absence de différence peut s'expliquer par le crossover autorisé pour les patients du bras soins de support qui ont pu ainsi recevoir du pazopanib. L'hypertension artérielle (38 % de grade 3-4) et la fatigue (12 %) ont été les signes principaux de toxicité.

De façon intéressante, les patients ayant une concentration plasmatique basse de pazopanib ont eu une SSP inférieure à ceux ayant une concentration élevée. Les auteurs sont allés plus loin et ont remarqué que les patients ayant une concentration faible étaient en fait les patients gastrectomisés, indépendamment des autres facteurs pronostiques. En conclusion, le pazopanib semble allonger la SSP chez des patients prétraités, avec un bénéfice moindre chez les patients gastrectomisés (moindre absorption du médicament ?). Cela incite à consolider ces résultats par un essai de phase III.

**Liens d'intérêts :** D. Malka déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Amgen, Merck Serono, Sanofi-Aventis, Lilly, Celgene, Bayer, Teva, MSD, Boehringer-Ingelheim, Baxter

### Références

1. Schrag D, *et al.* A 6504.
2. Loupakis F, *et al.* A 3510.
3. Loupakis F, *et al.* *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1609-18.
4. Aparicio T, *et al.* A 3541.
5. Fuchs CS, *et al.* *Lancet* 2014 ; 383 : 31-9.
6. Wilke H, *et al.* *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1224-3.
7. Pavlakis N, *et al.* A 4003.
8. Yao J, *et al.* A 4004.
9. Kulke M, *et al.* A 4005.
10. van der Graaf WT, *et al.* *Lancet* 2012 ; 379 : 1879-86.
11. Blay JY, *et al.* A 10506.