

Tumeurs digestives

Emmanuel Mitry

Ensemble hospitalier, Institut Curie, Paris-Saint-Cloud, France

<emmanuel.mitry@uvsq.fr>

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

L'étude GRID, publiée par Demetri *et al.* dans le *Lancet* en janvier 2013, avait montré la supériorité d'un traitement par regorafenib, qui possède une action anti-angiogénique liée à une double inhibition de l'activité tyrosine kinase des récepteurs VEGFR-2 et TIE-2, par rapport à un placebo dans le traitement des GIST avancées, après échec de l'imatinib et du sunitinib. Dans cette étude de phase III ayant inclus 240 patients, la survie sans progression était de 4,8 mois après regorafenib et de 0,9 mois après placebo, avec un HR à 0,27. La survie globale n'était pas différente entre les deux groupes. Plusieurs communications autour de cette étude ont été faites lors du congrès, avec notamment l'abstract 3827 présenté par Jean-Yves Blay rapportant les données de tolérance chez 198 patients (regorafenib : 132, placebo : 66). Tous les patients recevant le regorafenib ont présenté au moins un effet secondaire et ils étaient 92 % dans le groupe placebo. Il y a eu sept décès considérés comme secondaires au traitement dans le groupe regorafenib. La majorité des effets secondaires étaient de grade 3 (64 %) ou 4 (7 %) avec nécessité d'une réduction de dose dans 72 % des cas. L'analyse du taux d'effets secondaires au cours du temps, chez ces patients ayant une durée médiane de traitement de près de 23 semaines, montre que l'adaptation de dose permettait une amélioration de la tolérance. Les effets secondaires les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle (59 %), le syndrome mains-pieds (57 %), la fatigue (50 %), des diarrhées (47 %) et une mucite (41 %). Malgré ces effets liés au traitement, il n'existait pas de différence de qualité de vie entre les 2 groupes pour les items « *global health status* » et « *physical functioning* » du score QLQ-C30 de l'EORTC (abstract 3830, Chang *et al.*). Enfin, une analyse portant sur des paramètres pharmacologiques d'exposition n'a pas permis de montrer d'association significative avec les données de survie sans progression

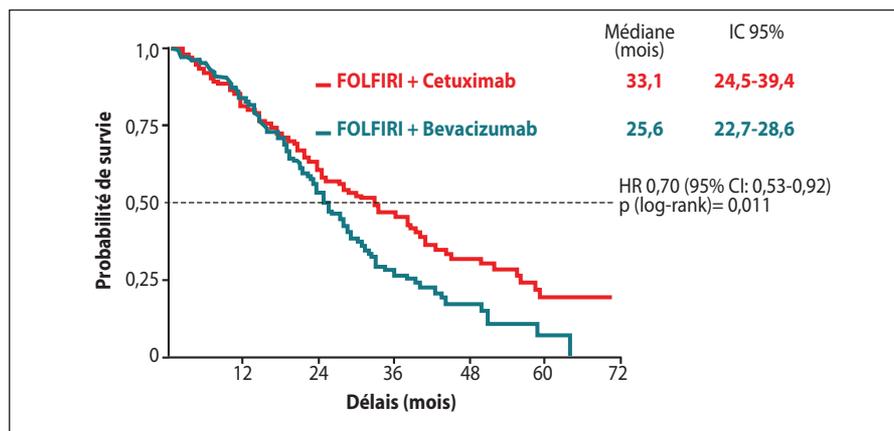


Figure 1. Étude FIRE-3. Survie globale.

ou le taux de contrôle de la maladie (abstract 3831, Demetri *et al.*).

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Les résultats de l'étude GONEXT/PRODIGE 10, phase II randomisée comparant le traitement de référence par sorafenib à un traitement intensifié associant sorafenib et chimiothérapie par GEMOX (gemcitabine + oxaliplatine) chez des patients présentant un CHC avancé non accessible à un traitement local, en bon état général (OMS 0-1) et avec fonction hépatique conservée (Child A), ont été présentés. L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie sans progression à 4 mois (absence de progression dans le bras expérimental chez au moins 24 patients sur les 39 inclus). Cet objectif a été atteint puisque la survie sans progression à 4 mois était de 64 % dans le bras sorafenib-GEMOX, soit 25/39 patients non progressifs. En comparaison, ce taux était de 54 % (24/44 patients) dans le bras sorafenib seul. La survie sans progression médiane était de 6,2 mois dans le bras expérimental contre 4,6 mois dans le bras sorafenib seul (p = 0,68). Il existait globalement une bonne observance du traitement et la dose-intensité de sorafenib était comparable dans les 2 groupes avec cependant, sans surprise, plus de toxicité

hématologique, de syndromes mains-pieds et de neurotoxicité chez les patients recevant la chimiothérapie. Bien que l'objectif principal ait été atteint, les résultats de cette étude ne semblent pas montrer d'avantage net en survie à l'intensification du traitement. Une analyse de biomarqueurs prédictifs est en cours et permettra peut-être d'identifier des patients pouvant bénéficier de façon optimale de cette association GEMOX + sorafenib (Assenat *et al.*, abstract 3467).

Chez les patients traités par sorafenib pour un CHC, l'intérêt de l'éducation thérapeutique, avec consultation infirmière avant traitement et suivi régulier par entretien téléphonique hebdomadaire et consultation infirmière en plus de la consultation avec l'oncologue, a été rapporté par l'équipe rennaise (Brunot *et al.*, abstract 2628).

Cancer colorectal métastatique (CCRM)

Des résultats actualisés de l'étude FIRE-3, première étude de phase III comparant un traitement de 1^{re} ligne des CCRM par association FOLFIRI-bevacizumab ou FOLFIRI-cetuximab (Heinemann *et al.*, abstract 17) ont été rapportés. Cette étude présentée pour la 1^{re} fois lors du congrès de l'ASCO 2013 (cf. *VEGF Actu* n° 32) a

beaucoup fait parler d'elle puisque rapportant une amélioration significative de la survie globale lors d'un traitement par chimiothérapie + anti-EGFR, alors qu'il n'existait pas de différence en termes de réponse tumorale (objectif principal de l'essai) ou survie sans progression. Le statut RAS (*KRAS* exons 2-3-4 et *NRAS* exons 2-3-4) a pu être estimé chez 407 patients (69 % de la population initialement incluse). L'analyse réalisée dans la sous-population de 342 patients RAS non mutés a été comparée à l'analyse initiale chez les 592 patients où seules les mutations de l'exon 2 de *KRAS* avaient été recherchées. Comme dans l'analyse initiale, il n'existait pas de différence significative en ce qui concerne le taux de réponse ou la durée médiane de survie sans progression entre les patients recevant l'association chimiothérapie + cetuximab ou chimiothérapie + bevacizumab. Le taux de réponse objective après traitement par FOLFIRI-cetuximab passait de 62 % dans la population initiale à 65,5 % dans la population sélectionnée et la SSP médiane était peu modifiée, passant de 10,0 à 10,4 mois. La survie globale était significativement augmentée dans le groupe FOLFIRI-cetuximab (médiane 33,1 mois, à comparer aux 28,7 mois de la population initiale) par rapport aux patients traités par FOLFIRI-bevacizumab (survie médiane 25,6 mois, à comparer aux 25,0 mois de la population initiale). Le *hazard ratio* était de 0,70 avec $p = 0,011$ (figure 1).

Les résultats actualisés de l'étude CAIRO 3 (cf. *VEGF Actu* n° 32, ASCO 2013) ont également été présentés. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien par l'association capecitabine + bevacizumab par rapport à une pause thérapeutique complète chez les patients présentant une stabilité tumorale ou une réponse partielle après traitement d'induction par CAPOX + bevacizumab. L'actualisation des résultats confirme la supériorité d'un traitement d'entretien par rapport à une pause thérapeutique complète en termes de SSP et temps jusqu'à progression, mais également pour la survie globale avec une survie médiane dans le bras entretien à 21,7 mois vs. 18,2 mois dans le bras observation (*hazard ratio* ajusté = 0,8, $p = 0,035$). Les données préliminaires de qualité de vie suggèrent une très bonne tolérance du traitement d'entretien dont on peut rappeler les modalités d'administration : capecitabine 625 mg/m² 2 fois par jour en traitement continu, en association avec bevacizumab 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

Liens d'intérêts : Roche (interventions ponctuelles).

Quelles nouvelles dans le cancer de l'ovaire ?

Anne Floquet

Institut Bergonié, Bordeaux, France

a.floquet@bordeaux.unicancer.fr

Des données solides en première ligne avec le bevacizumab !

Les résultats de l'analyse finale de survie globale de l'essai ICON 7 ont été présentés par le professeur Pujade-Lauraine. Sur la population totale étudiée, soit 1 528 patientes, aucune différence n'a été observée entre traitements par carboplatine-paclitaxel avec ou sans bevacizumab. Par contre, dans le groupe défini à haut risque (stades III avec chirurgie sub-optimale, définie comme la persistance d'un résidu supérieur à 1 cm, stades IV et patientes inopérables), concernant 502 patientes, l'adjonction de bevacizumab à 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines à la chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel a amélioré de façon significative la survie globale, avec une médiane passant de 30,3 mois à 39,7 mois, soit un gain de 9,4 mois (HR = 0,78, IC 95% : 0,63-0,97), donnée très convaincante en pratique clinique. Ces résultats n'autorisent toutefois pas à diminuer l'effort chirurgical initial quand il est possible.

En *rechute précoce*, les femmes de plus de 65 ans tirent également bénéfice d'une association chimiothérapie-bevacizumab !

Dans le cadre de l'essai AURELIA, comparant chimiothérapie (DoxLipeg, topotécan, paclitaxel hebdomadaire) avec ou sans bevacizumab (bev) en situation de rechute précoce, l'analyse du sous-groupe des femmes de plus de 65 ans a été présenté par le docteur Sorio. Les objectifs de cette étude exploratoire étaient la tolérance et l'efficacité. Un total de 361 patientes a été inclus dont 133 patientes de plus de 65 ans. À l'inclusion, 19 % de ces patientes prenaient un traitement anti-hypertenseur (13 % dans le bras bev et 6 % dans le bras sans bev) vs. 2 % pour

les patientes de moins de 65 ans (bras sans bev). Il n'a été observé aucune différence entre les femmes de plus et de moins de 65 ans, en termes de durée de traitement par chimiothérapie avec ou sans bev. Le traitement par bev a été arrêté un peu plus souvent chez les femmes de plus de 65 ans (26 % des cas vs. 20 %) pour toxicité (hypertension et protéinurie ≥ 2 g/L, majoritairement) ce qui n'est pas vraiment surprenant au vu du profil tensionnel initial. En ce qui concerne l'efficacité, le taux de réponse enregistré est plus important avec l'ajout de bev, que ce soit dans le groupe des moins de 65 ans ou des plus de 65 ans, données pertinentes quand on s'adresse à une population en rechute précoce volontiers très symptomatique. Un gain de survie sans progression (SSP) est également observé, de 3,6 mois (moins de 65 ans) et de 4,3 mois (plus de 65 ans) (tableau 1).

Comparativement aux patientes de moins de 65 ans, cette analyse montre, pour celles de 65 ans et plus, la faisabilité de l'association chimiothérapie plus bev, en prenant en compte la présence d'une hypertension artérielle traitée plus fréquente, nécessitant un monitoring pendant le traitement, et un bénéfice comparable, en faveur de l'association, en termes de réponse et de SSP.

Et les autres anti-angiogéniques ?

Les résultats de l'étude multicentrique AGO-OVAR 12 en première ligne ont été présentés par le professeur du Bois. Cette phase III randomisée (2:1) en double aveugle contre placebo a comparé chimiothérapie +/- nintedanib. Le nintedanib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant VEGFR, PDGFR et FGFR administré par