

**Endocrinologie**

## Traitements anti-angiogéniques et cancers digestifs

 David Malka<sup>1</sup>, Emmanuel Mitry<sup>2</sup>
<sup>1</sup> Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>2</sup> PHP Ambroise Paré, Service d'hépatogastro-entérologie et oncologie digestive, Boulogne-Billancourt

[david.malka@xxxxxx.fr](mailto:david.malka@xxxxxx.fr) ; [emmanuel.mitry@apr.aphp.fr](mailto:emmanuel.mitry@apr.aphp.fr)

### Bevacizumab : nouvelles données de FIRST BEAT sur la chirurgie curative

FIRST BEAT, vaste étude observationnelle internationale menée chez 1 914 patients avec cancer colorectal métastatique (suivi médian : 22,9 mois), a pour objectif principal d'évaluer la tolérance du bevacizumab (poursuivi jusqu'à progression tumorale) en association à différents schémas de chimiothérapie de première ligne (choix laissé à l'investigateur, la chimiothérapie la plus souvent prescrite ayant été l'oxaliplatine (49 %) suivie de l'irinotecan (34 %)). Les effets indésirables sévères (grade 3-5) étaient de fréquence (faible), et de nature analogues à ce qui avait été observé dans les essais randomisés antérieurs. La survie sans progression médiane a été de près de 11 mois, quelle que soit la chimiothérapie associée (FOLFIRI, FOLFOX, XELOX), et la survie globale est à ce jour de 22,7 mois (médiane non encore atteinte). Une résection à visée curative (R0 dans 77 % des cas) a pu être réalisée chez 12 % des patients. Parmi les 704 patients avec métastases hépatiques exclusives, 15,2 % ont pu bénéficier d'une résection secondaire de leurs métastases (20,3 % pour les patients sous bevacizumab + oxaliplatine et 14,3 % pour ceux sous bevacizumab + irinotecan), et près de 9 sur 10 étaient alors encore en vie à 2 ans. Parmi tous les patients opérés à visée

curative (n = 225), 64 jours en médiane après la dernière administration de bevacizumab, la morbidité (retards de cicatrisation notamment) et la mortalité opératoire n'ont pas été augmentées. Ces données suggèrent que le bevacizumab associé à la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique permet des résections curatives chez des patients initialement non résecables, avec un bon profil de tolérance. Les abstracts sont publiés dans *J Clin Oncol* (Berry *et al.*, abst 350 ; Cunningham *et al.*, abst 445).

### Bevacizumab et sujet âgé : données de cohorte BRITE

L'étude américaine BRITE est une étude observationnelle de profil et d'objectif similaires à l'étude FIRST BEAT. Plus de la moitié des 1 953 patients inclus (suivi médian : 20,5 mois ; âge médian : 63,6 ans) étaient âgés de moins de 65 ans à l'inclusion, 27,3 % étaient âgés de 65 ans à 74 ans et 18,6 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Le schéma de chimiothérapie le plus souvent associé au bevacizumab a été le schéma FOLFOX (56 %) dans toutes les tranches d'âge (61,3 % chez les patients âgés de moins de 65 ans, 54,2 % entre 65 ans et 74 ans, 43 % à partir de 75 ans et 37,9 % à partir de 80 ans). Après progression, le bevacizumab a été poursuivi chez 48,1 % des patients, en association à une nouvelle

chimiothérapie. La survie sans progression (9,2 à 10,2 mois) a été comparable dans tous les groupes d'âge, témoignant de l'efficacité de l'association bevacizumab-chimiothérapie quel que soit l'âge des patients. La survie globale chez les patients plus âgés (16,2 à 21,3 mois) a été moins longue que celle des patients de moins de 65 ans (27,3 mois). En analyse multivariée, les facteurs pronostiques indépendants étaient le statut de performance ECOG, le type de chimiothérapie donnée en première ligne et la durée du traitement par bevacizumab donné au-delà de la progression. La toxicité du traitement par chimiothérapie-bevacizumab observée chez les patients plus âgés a été comparable à celle observée chez les patients plus jeunes (< 65 ans) sauf en ce qui concerne les événements thromboemboliques artériels, plus fréquents chez les patients plus âgés (3,7-3,9 ans après 75 ans, contre 1,3-1,6 % avant), en particulier chez ceux ayant des antécédents thromboemboliques. L'ensemble de ces résultats confirme la faisabilité de l'association chimiothérapie-bevacizumab chez les patients âgés (Kozloff *et al.*, abst 454).

### Bevacizumab : l'heure de la quadrithérapie ?

La trithérapie (5-fluoro-uracile, oxaliplatine et irinotecan) a montré une efficacité considérable chez les patients

atteints de cancer colorectal métastatique, notamment lorsqu'une résecabilité secondaire de métastases non d'emblée résecables est recherchée. L'adjonction de bevacizumab à une telle trithérapie est-elle réalisable et pour quelle efficacité ? Une étude de phase II menée chez 40 patients en bon état général (statut de performance ECOG 0 ou 1) a donc évalué une quadrithérapie de première ligne par FOLFOXIRI et bevacizumab. Le taux de réponse tumorale a été de 50 % et le taux de contrôle tumoral impressionnant (92 %). La toxicité sévère principale était hématologique (18 % de neutropénies) et digestive (7,7 % de diarrhée). L'évaluation de ces traitements « maximaux » doit maintenant se poursuivre dans le cadre d'études de phase III (Masi *et al.*, abst 363).

## GIST

### Sunitinib

Le sunitinib, à la dose de 50 mg/j quatre semaines sur six, est indiqué dans le traitement des GIST résistant à l'imatinib ou en cas de mauvaise tolérance de ce traitement. Une étude de phase II chez 60 patients montre qu'une administration en continu à la dose de 37,5 mg/j est bien tolérée, avec une efficacité qui semble comparable à la posologie usuelle (12 % de réponse objective, survie sans progression médiane 35,1 semaines). Dans cette étude, il n'a pas été observé de différence d'efficacité ou de tolérance entre les patients prenant leur traitement le matin ou le soir (Georges *et al.*, abst 39). Le taux sérique de sKIT, un fragment soluble de la protéine KIT détectable dans le sérum pourrait être un marqueur de substitution inté-

ressant en cas de traitement par sunitinib car fortement corrélé à la survie sans progression et à la survie globale d'après les résultats de l'étude présentée par Blackstein *et al.* La survie sans progression médiane était de 34,1 semaines en cas de diminution du taux sérique de sKIT contre 16,1 semaines en l'absence de diminution ( $p < 0,0001$ ) et la survie globale de 92,6 semaines contre 42,4 semaines ( $p < 0,0001$ ) (Blackstein *et al.*, abst 19).

### Sorafénib

Les résultats préliminaires d'une étude de phase II suggèrent que le sorafénib, petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase ciblant les récepteurs de type 2 et 3 du VEGF, pourrait être utile en traitement de 3<sup>e</sup> ligne des GIST avancées en progression après imatinib et sunitinib. Le taux de contrôle tumoral était de 67 % chez les patients résistant à l'imatinib et 72 % chez les patients résistant à l'imatinib et au sunitinib, avec une survie sans progression médiane de 5,3 mois (Niméri *et al.*, abst 7).

### Tumeurs endocrines digestives

Les résultats très préliminaires de deux études de phase II évaluant une association de chimiothérapie par oxaliplatine (FOLFOX ou XELOX) en association avec le bevacizumab dans le traitement des tumeurs endocrines (TE) digestives, ont été présentés. Chez 13 patients ayant des tumeurs progressives, l'association FOLFOX 6 modifié + bevacizumab, à la dose de 5 mg/kg toutes les deux semaines, a permis d'obtenir un contrôle tumoral dans 100 % des cas avec 50 % de réponses objectives dans le cas de TE duodéno-

pancréatiques et 16,7 % de réponses objectives en cas de TE du tube digestif (Bergsland *et al.*, abst 216). Les résultats étaient tout à fait comparables chez 13 autres patients traités par l'association XELOX + bevacizumab dans une autre étude (Kunz *et al.*, abst 167). Il sera difficile dans ces deux études de préciser le bénéfice réellement lié au traitement anti-angiogénique et celui lié à la chimiothérapie par oxaliplatine.

## Adénocarcinomes pancréatiques

### Traitement des formes avancées

Les traitements anti-angiogéniques, le bevacizumab en particulier, n'ont pas à ce jour démontré leur intérêt dans le traitement des adénocarcinomes pancréatiques avancés, les résultats parfois encourageants observés dans les études de phase II n'ayant pas été confirmés en phase III. Deux nouvelles études de phase II ont été rapportées lors du congrès. Les résultats préliminaires chez 28 patients ayant un adénocarcinome pancréatique métastatique ( $n = 25$ ) ou localement avancé ( $n = 3$ ), traités en première ligne par une association gemcitabine + erlotinib + bevacizumab (10 mg/kg toutes les deux semaines), suggèrent une bonne tolérance de cette association mais une efficacité limitée (17 % de réponses objectives, 3,5 mois de survie sans progression médiane et 6,8 mois de survie globale médiane) (Blaszakowsky *et al.*, abst 151). Les résultats de l'association gemcitabine + capecitabine + bevacizumab (15 mg/kg toutes les trois semaines) ne sont pas meilleurs avec, chez 50 patients, une bonne tolérance mais une efficacité qui ne semble pas améliorée par l'ajout du traitement