



Traitements anti-angiogéniques et tumeurs endocrines digestives

Emmanuel Mitry

Service d'hépto-gastro-entérologie et oncologie digestive,

APHP Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

emmanuel.mitry@apr.aphp.fr

L'utilisation des molécules ayant une action anti-angiogénique est potentiellement intéressante dans le traitement des tumeurs endocrines digestives (TED) qui sont habituellement des tumeurs hypervasculaires. Les études précliniques ont montré que l'expression du VEGF était corrélée à la densité des microvaisseaux et à la progression tumorale des TED [1, 2]. Plusieurs molécules anti-angiogéniques, utilisées seules ou en association avec une chimiothérapie ont été évaluées.

Bevacizumab

Un essai de phase II randomisé a comparé un traitement par bevacizumab ou par PEG interféron-alpha-2b chez 44 patients atteints d'une TED localement avancée ou métastatique [3]. Le taux de contrôle de la maladie (95 % vs 68 %) et la survie sans progression à 18 semaines (95 % vs 68 %) étaient supérieurs dans le bras bevacizumab. Une évaluation fonctionnelle de l'activité anti-angiogénique par tomographie de perfusion

a montré une réduction rapide (évaluation à J2) du flux (-49 %), du volume sanguin (-42 %) et de la perméabilité vasculaire (-44 %) dans le bras bevacizumab (figure 1). La place des nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, actuellement encore en cours d'évaluation, sera probablement importante dans l'estimation précoce de l'efficacité des traitements anti-angiogéniques à l'avenir.

Dans une autre étude chez 29 patients, l'association bevacizumab plus temozolomide, un analogue par voie orale de la dacarbazine, a permis d'obtenir un taux de réponse partielle de 14 % et un taux de stabilisation tumorale de 79 %, avec une tolérance acceptable [4]. Aucune réponse objective, mais un taux de stabilisation tumorale de 92 % ont été observés chez les patients avec TED intestinale (« carcinoïde »). Pour les patients avec TED pancréatique, le taux de réponse objective était de 24 % et le taux de stabilisation tumorale de 70 %. Il est cependant difficile dans cette étude non randomisée de savoir quel est l'apport réel du bevacizumab par rapport à la chimiothérapie.

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 TED digestives ont été présentés lors du congrès de l'ASCO GI 2008. Chez 13 patients avec TED progressive, l'association FOLFOX-6 modifié plus 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 en cas de TED

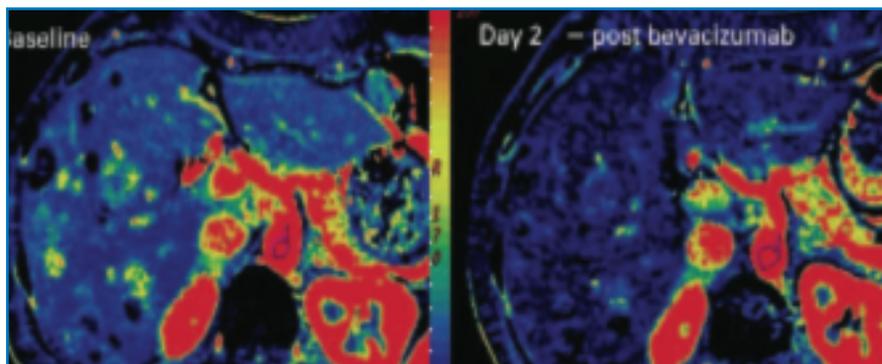


Figure 1. Efficacité précoce du bevacizumab en imagerie fonctionnelle (tomodensitométrie de perfusion) [3].

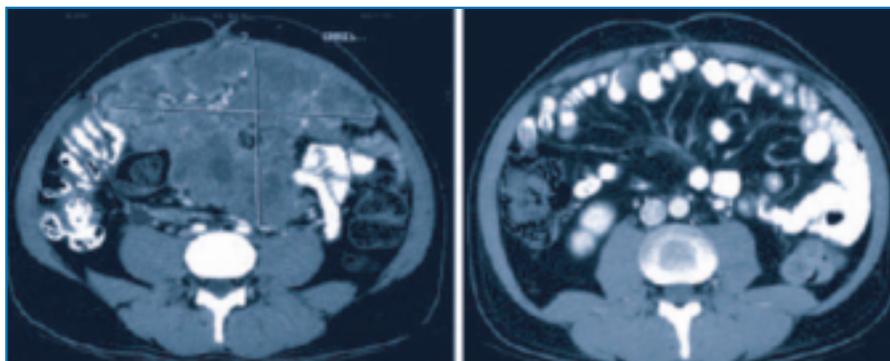


Figure 2. Réponse tumorale majeure après traitement par sunitinib d'une tumeur endocrine rectale [8].

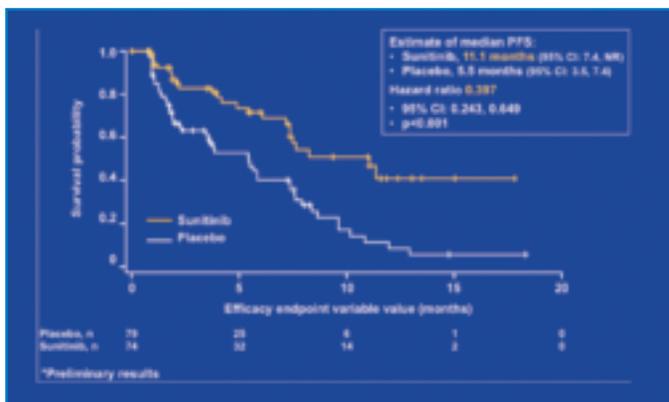


Figure 3. Etude sunitinib contre placebo. Survie sans progression [10].

les 340 initialement prévus). La survie sans progression médiane était de 11,1 mois pour les patients recevant le sunitinib, contre 5,5 mois dans le groupe placebo (HR = 0,4, $p < 0,001$) (figure 3). La tolérance du traitement à la dose de 37,5 mg par jour en continu était acceptable.

Conclusion

Les résultats des essais cliniques récents laissent penser que les traitements anti-angiogéniques pourraient très rapidement devenir une option thérapeutique majeure dans la prise en charge des TED. Les résultats définitifs des études en cours permettront de préciser l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en association à la chimiothérapie, mais des études comparatives de phase III seront nécessaires pour préciser ses indications. Le sunitinib peut d'ores et déjà être considéré comme une option thérapeutique valable dans le traitement des TED pancréatiques avancées évolutives (mais sans AMM pour le moment). Des études futures devront préciser sa place par rapport aux autres traitements disponibles (chimiothérapie associant streptozotocine, 5-fluoro-uracile et/ou adriamycine notamment) et ses indications préférentielles.

Références

1. Zhang J, et al. *Cancer* 2007 ; 109 : 1478-86.
2. Couvelard A, et al. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 94-101.
3. Yao JC, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1316-23.
4. Kulke MH, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4044.
5. Bergsland EK, et al. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2008 : abst 216.
6. Kunz PL, et al. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2008 : abst 167.
7. Mitry E, et al. *Eur J Cancer Suppl* 2009 ; 7 : 383.
8. Faivre S, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 25-35.
9. Kulke MH, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3403-10.
10. Raoul JL, et al. *Eur J Cancer Suppl* 2009 ; 7 : 361.

duodéno-pancréatiques et 17 % de réponses objectives en cas de TED du tube digestif [5]. Les résultats étaient tout à fait comparables chez 13 autres patients traités par l'association XELOX plus bevacizumab dans une autre étude [6]. Là encore, il sera difficile pour ces deux études de préciser le bénéfice réellement lié au traitement anti-angiogénique et celui lié à la chimiothérapie par oxaliplatine. En France, l'étude de phase II BETTER, dont les inclusions viennent de se terminer récemment, a évalué l'intérêt des associations capecitabine plus bevacizumab et 5-fluoro-uracile/streptozotocine plus bevacizumab dans le traitement de première ligne des TED avancées évolutives, du tube digestif et pancréatiques respectivement. Les résultats d'efficacité

ne sont pas encore connus mais des données préliminaires portant sur les 40 premiers patients inclus ont été rapportées et suggèrent la bonne tolérance et faisabilité de ces associations [7].

Sunitinib

Le sunitinib, qui avait montré des résultats spectaculaires en phase I (figure 2) [8] et encourageants en phase II [9], vient de démontrer sa supériorité sur le placebo dans une étude de phase III ayant inclus des patients avec TED duodéno-pancréatique bien différenciée avancée et évolutive [10]. L'objectif principal de l'étude, montrer une amélioration significative de la survie sans progression après traitement par sunitinib, a été atteint dès l'analyse intermédiaire portant sur 112 patients (sur