

Actualité dans les cancers digestifs à l'ASCO 2010

David Malka¹, Emmanuel Mitry²

¹ Institut Gustave Roussy, Villejuif - ² Hôpital René Huguenin, Institut Curie, Saint-Cloud
<david.malka@igr.fr> <mitry@crh1.org>

Cancer de l'estomac avancé : essai AVAGAST

L'étude AVAGAST est un essai contrôlé de phase III ayant randomisé en double aveugle 774 patients (Asie-Pacifique : 49 % ; Europe : 32 % ; Amérique du Nord ou du Sud : 19 %) atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou du cardia localement avancé (non résecable) ou méta-statique à recevoir en première ligne une association de fluoropyrimidine (5-fluoro-uracile ou capecitabine) et cisplatine, avec soit le bevacizumab (7,5 mg/kg/3 semaines), soit un placebo. Le taux de réponse objective (RO ; 46 % vs 37 %, $p = 0,03$) et la survie sans progression (6,7 vs 5,3 mois, HR = 0,80, $p < 0,004$) ont été significativement améliorés en cas de traitement par bevacizumab, mais non la survie globale (objectif principal, 12,1 vs 10,1 mois, HR = 0,87, $p = 0,10$). Une analyse par sous-groupe a cependant montré une amélioration de la survie globale chez les patients non asiatiques (Amérique : 11,5 vs 8,0 mois, HR : 0,63 ; Europe : 11,1 vs 8,6 mois, HR : 0,85 ; Asie-Pacifique : 13,9 vs 12,1 mois, HR : 0,97), qui avaient moins souvent reçu de chimiothérapie de seconde ligne, faisant regretter que l'hétérogénéité de la population de cette étude ait peut-être faussé les résultats. Cette étude négative pour son critère de jugement principal, mais positive pour ses critères de jugement secondaires, et montrant un profil de tolérance acceptable de l'association chimiothérapie-bevacizumab, suggère une activité du bevacizumab en association à la chimiothérapie dans cette indication, qui mériterait d'être précisée dans des études ultérieures plus homogènes (Kang, abst LBA4007).

Tumeurs endocrines digestives : traitement anti-angiogénique et imagerie fonctionnelle

Trois études évaluant des traitements anti-angiogéniques ont été présentées lors d'un *Clinical Science Symposium* dédié aux tumeurs endocrines (TE) digestives.

Les résultats importants de l'étude de phase III montrant que le sunitinib améliore la survie sans progression et la survie globale des TE pancréatiques évolutives par rapport au placebo ont été à nouveau rapportés (Niccoli, abst 4000), mais avec cette fois-ci des éléments sur la qualité de vie et la perception des patients recevant le sunitinib, montrant que globalement ce traitement ne s'accompagne pas d'une altération de la qualité de vie. Les analyses en sous-groupes ont aussi montré que toutes les catégories de patients, quelles que soient leurs caractéristiques initiales ou le traitement reçu antérieurement, bénéficiaient du sunitinib par rapport au placebo.

Le pazopanib (800 mg/j per os), une autre molécule inhibitrice de tyrosine kinase anti-angiogénique au profil proche de celui du sunitinib (anti-VEGF-R, anti-PDGF, anti-c-Kit) semble efficace en association à l'octreotide retard dans le traitement des TE pancréatiques, mais pas dans celui des TE du tube digestif (Phan, abst 4001). En effet, dans une étude de phase II ayant inclus 52 patients, aucune RO (l'objectif principal de l'étude) n'a été observée chez les patients ayant une TE du tube digestif, alors que le taux de RO était de 20 % avec une survie sans progression médiane de 14,2 mois en cas de TE pancréatique. L'association bevacizumab (15 mg/kg/3 semaines) et everolimus (10 mg/j) semble faisable, bien tolérée et peut-être synergique si l'on en croit les résultats d'une

étude de phase II ayant inclus 36 patients. Le taux de contrôle tumoral était de 90 % (dont 21 % de réponses partielles), la survie sans progression médiane de 14,6 mois et la survie à 2 ans de 90 %. Les données présentées étaient cependant encore préliminaires et ne permettent pas de conclusion définitive (Yao, abst 4002).

Ces deux dernières études ont utilisé l'imagerie fonctionnelle par tomodesintométrie pour évaluer de façon précoce l'action anti-angiogénique des traitements grâce à différents paramètres dynamiques (évolution du débit et du volume sanguin tumoral en particulier) qui paraissent corrélés et prédictifs de la réponse au traitement.

Cancer colorectal métastatique

Le bevacizumab a montré son efficacité dans le traitement de première et deuxième ligne du cancer colorectal métastatique. Cependant, au moins deux questions importantes restent actuellement sans réponse : le bevacizumab doit-il être introduit dès la première ligne de traitement ? Et après progression avec une première ligne de traitement incluant du bevacizumab, y a-t-il un intérêt à poursuivre en deuxième ligne cette molécule ? Les premiers résultats de l'observatoire ARIES, qui enregistre les données évolutives de patients traités hors essai par bevacizumab, ont apporté des éléments de réponse à ces questions : 1) la survie globale des patients traités dès la première ligne par bevacizumab tendait à être supérieure comparativement à celle des patients chez lesquels le bevacizumab n'était introduit qu'en deuxième ligne (20,4 versus 17,2 mois) ; 2) la survie globale des patients traités dès la première ligne par bevacizumab ainsi que celle des patients chez qui le bevacizumab était poursuivi en deuxième ligne de traitement tendait à être supérieure à celle des patients dont le traitement de deuxième ligne ne comportait pas de bevacizumab (27,5 versus 18,7 mois). Les données préliminaires de cet observatoire semblent ainsi corroborer les données de l'observatoire BRITE (Bekaii-Saab, abst 3595 ; Cohn, abst 3596).

L'essai MACRO du groupe espagnol TTD a randomisé 480 patients avec cancer colorectal métastatique pour recevoir en première ligne soit une combinaison capecitabine-oxaliplatine-bevacizumab jusqu'à progression, soit la même combinaison durant six cycles suivis du bevacizumab seul jusqu'à progression. Du fait de doses cumulées moyennes d'oxaliplatine et de capecitabine moindres, la toxicité a été inférieure dans le bras expérimental concernant la neuropathie, le syndrome main-pied et la fatigue, mais supérieure pour l'hypertension artérielle. Les résultats d'efficacité (survie sans progression [critère de jugement principal], survie globale, taux de réponse) ont été similaires dans les deux bras. Néanmoins, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la survie sans progression (1,37) était supérieure à la limite pré-spécifiée dans le plan statistique de l'essai (1,32, correspondant à une survie sans progression de 7,6 mois comparativement à une survie sans progression supposée de 10 mois), ne permettant donc pas d'affirmer la non-infériorité du bras expérimental par rapport au bras témoin. Il nous faudra donc attendre que plus d'événements aient été observés dans cet essai (70 % environ de patients progressifs au moment de l'analyse), ainsi que les résultats des autres études en cours évaluant le bevacizumab en maintenance après chimiothérapie d'induction (OPTIMOX-3/DREAM, CAIRO-3, AIO-ML21768 notamment), avant de pouvoir conclure plus solidement sur l'efficacité du bevacizumab en monothérapie de maintenance dans le cancer colorectal métastatique. Par ailleurs, on ne sait toujours pas ce qu'il faut faire avec des chimiothérapies à base d'irinotecan, que l'on peut poursuivre plus longtemps du fait de l'absence de toxicité cumulative, telle la neuropathie induite par l'oxaliplatine. On aurait également aimé que cette étude ait un voire deux bras supplémentaires : un sans traitement de maintenance (pause vraie), et un dans lequel on aurait fait un relais par capecitabine/bevacizumab car il n'y a pas *a priori* de raison d'arrêter la capecitabine (Tabernero, abst 3501).