



## Autres tumeurs digestives

Emmanuel Mitry

Ensemble hospitalier, Institut Curie, Paris-Saint-Cloud

[emmanuel.mitry@curie.net](mailto:emmanuel.mitry@curie.net)

### Tumeurs neuroendocrines digestives : c'est BETTER !

Michel Ducreux *et al.*, abst 4036.

Emmanuel Mitry *et al.*, abst 4071.

L'étude BETTER était une étude de phase II française ayant pour objectif d'évaluer la place d'une association de chimiothérapie et bévacicumab en traitement systémique de 1<sup>re</sup> ligne dans le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives avancées et évolutives (les patients ont pu recevoir auparavant un traitement locorégional ou un traitement par analogue de la somatostatine). Les tumeurs étaient toutes morphologiquement bien différenciées avec un Ki67 inférieur à 15 %. Deux bras thérapeutiques étaient considérés en fonction de l'origine tumorale : 49 patients présentant une tumeur du tube digestif (région iléo-cæcale dans 84 % des cas) et 34 patients ayant une tumeur de la région duodéno-pancréatique.

Les tumeurs du tube digestif étaient traitées par l'association capécitabine et bévacicumab. La durée médiane de traitement était de 14 mois ; la tolérance était tout à fait acceptable et on n'a pas observé de toxicité inattendue. Alors que les tumeurs étaient initialement progressives, on constatait l'obtention d'un contrôle tumoral dans 87 % des cas avec 18 % de réponses partielles. La survie sans progression médiane, objectif principal de l'essai, était de 23,4 mois avec une survie sans progression à 2 ans de 48 % (figure 1). La survie globale médiane n'était pas atteinte mais le taux de survie global à 2 ans était de 85 %.

Les tumeurs de la région duodéno-pancréatique étaient traitées par l'association 5FU-streptozotocine et bévacicumab. La durée médiane de traitement était également de 14 mois avec l'obtention d'un contrôle tumoral dans 100 % des cas et

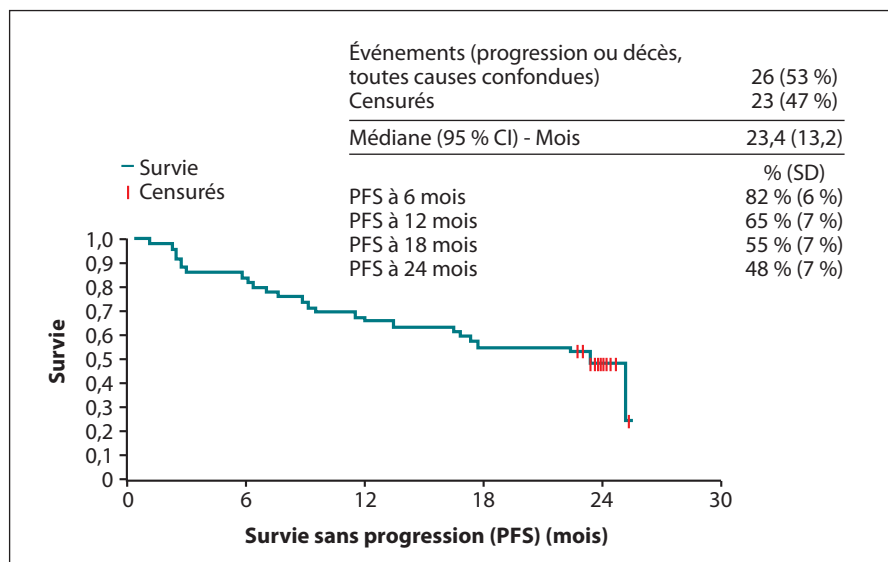


Figure 1. Étude BETTER, tumeurs du tube digestif. Survie sans progression.

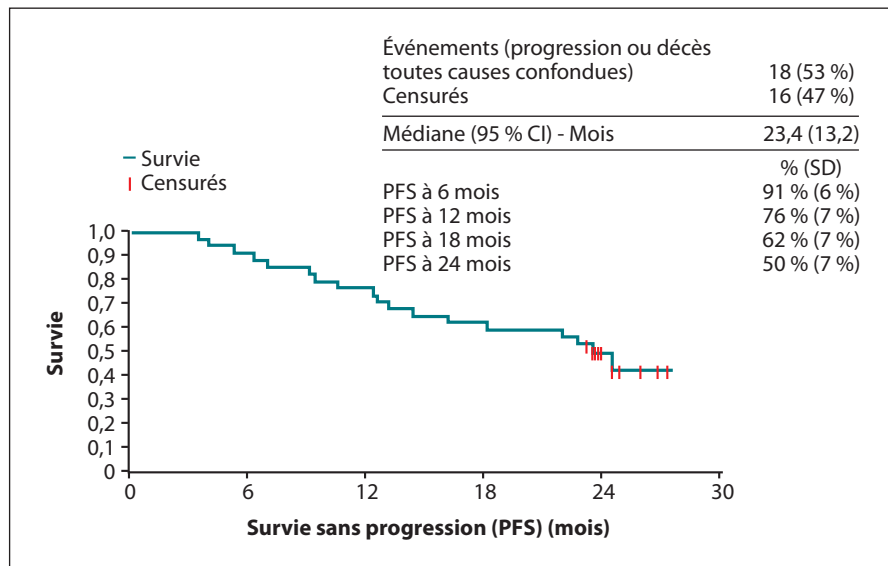


Figure 2. Étude BETTER, tumeurs pancréatiques. Survie sans progression.



56 % de réponses partielles. La survie sans progression médiane était de 23,7 mois avec une survie sans progression à 2 ans de 50 % (figure 2). La survie globale médiane n'était pas atteinte et le taux de survie globale à 2 ans était de 88 %. Dans ce groupe également, la tolérance du traitement était tout à fait acceptable sans toxicité inattendue.

Dans les 2 groupes tumoraux, les résultats de cette étude de phase II sont tout à fait intéressants avec des durées de contrôle tumoral qui semblent nettement supérieures à celles qui ont été observées jusque-là, en particulier dans les essais récents avec évérolimus ou sunitinib. Il s'agissait toutefois d'une étude de phase II non comparative et ces résultats devront être confirmés. Dans tous les cas, ces résultats incitent à poursuivre le développement du bévacizumab dans le traitement de ces tumeurs neuroendocrines bien différenciées.

### GIST métastatiques : une nouvelle option thérapeutique en 3<sup>e</sup> ligne ?

Le régorafénib, évalué dans le cancer colorectal après progression dans le cadre de l'étude CORRECT, est une petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase ciblant, entre autres, les récepteurs du VEGF. Dans


une étude de phase II récemment publiée dans le *J Clin Oncol*, un traitement par régorafénib de GIST métastatiques en poursuite évolutive après traitements initiaux par imatinib et sunitinib, avait montré un taux de contrôle de la maladie de 79 % avec une survie sans progression médiane de 10 mois. Dans l'étude de phase III GRID présentée à l'ASCO (Demetri GD *et al.*, LBA10008), ce traitement était comparé au placebo, en double aveugle, en 3<sup>e</sup> ligne de traitement de GIST non résecables et métastatiques, avec une randomisation 2 pour 1 et un cross-over en cas de progression. La survie sans progression, objectif principal de l'essai, était significativement améliorée dans le groupe traité par régorafénib (4,8 vs 0,9 mois, HR = 0,27,  $p < 0,0001$ ).

Après progression, 85 % des patients du bras placebo ont reçu le traitement par régorafénib et il n'existait pas de différence de survie globale entre les 2 groupes. Le traitement était globalement bien toléré ; 6 % des patients sortant de l'étude pour effets indésirables importants. Les principaux effets secondaires de grade 3 étaient une hypertension artérielle (23 %), un syndrome main-pied (20 %) et des diarrhées (5 %). Il s'agit d'une étude importante puisqu'elle permet d'établir un traitement de 3<sup>e</sup> ligne efficace de tumeurs déjà prétraitées par imatinib et sunitinib.

### Intérêt d'un double blocage VEGF-MET dans le traitement des CHC

Le cabozantinib est une molécule inhibitrice de VEGF-R2 et de MET dont nous parlons plus haut dans ce numéro de *VEGF Actu*. L'intérêt théorique d'un blocage simultané de VEGF-R2 et de MET est de limiter l'échappement au traitement anti-angiogénique lié à la surexpression de MET secondaire à l'hypoxie créée par l'inhibition de la voie VEGF. Dans une étude de phase II (Verslype *et al.* abst 4007) portant sur 41 patients présentant un CHC avec fonction hépatique conservée (Child-Pugh A), ce traitement administré en 1<sup>re</sup> ligne ou après progression sous sorafénib, a montré des résultats encourageants avec un taux de contrôle tumoral de 68 % à la 12<sup>e</sup> semaine et une survie sans progression médiane de 4,2 mois. L'efficacité du traitement ne semblait pas différente chez les patients ayant ou non été préalablement traités par sorafénib. Les principales toxicités sévères grade III/IV étaient : diarrhées (17 %), syndrome main-pied (15 %) et thrombopénie (10 %). À suivre...

Conflits d'intérêts : Roche (essai Better).



lettre de l'angiogenèse Revue trimestrielle

Je m'abonne pour 1 an (4 n°) à **VEGF Actu** au tarif de **40 euros**

**MES COORDONNÉES**

NOM : ..... Prénom : .....

Service : ..... Raison sociale : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : ..... Pays : .....

Téléphone : ..... Fax : .....

Conformément à la loi "Informatique et Libertés" du 06/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles vous concernant.


**PAIEMENT** Ci-joint mon règlement d'un montant de : 40 €

par chèque à l'ordre de **John Libbey Eurotext**

par carte bancaire :  Visa  Eurocard / Mastercard  American Express

N° [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Date d'expiration [ ] [ ] [ ] [ ]

Notez les trois chiffres inscrits au dos de votre carte [ ] [ ] [ ] Date et signature : .....



**BULLETIN À RETOURNER**  
accompagné de votre règlement  
aux Éditions John Libbey Eurotext  
127, Avenue de la République  
92120 Montrouge