

N° 18  
Juillet 2012

LA LETTRE



# ASCO 2012 ANNUAL MEETING

3-7 JUIN

# CHICAGO

ASCO Annual '12 Meeting

June 1-5, 2012 | McCormick Place | Chicago, Illinois



Collaborating to Conquer Cancer



## SOMMAIRE

- p 2 CANCER DE L'ŒSOPHAGE**  
**R. Guimbaud**
- p 3 - 5 CANCER GASTRIQUE**  
**R. Guimbaud**
- p 5 - 6 CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE**  
**A. Lièvre**
- p 6 - 7 CANCER DU PANCRÉAS**  
**A. Lièvre**
- p 7 CANCER DES VOIES BILIAIRES**  
**A. Lièvre**
- p 8 - 9 CANCER DU CÔLON ADJUVANT**  
**A. Zaanan & J. Taïeb**
- p 10 - 13 CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE**  
**R. Faroux & J-M. Phelip**
- p 13 CANAL ANAL**  
**A. Lièvre**
- p 14 TUMEURS NEUROENDOCRINES**  
**R. Guimbaud**
- p 15 GIST**  
**R. Guimbaud**

## Cancer de l'œsophage

► *Rosine Guimbaud, CHU de Toulouse*

### « La radio-chimiothérapie exclusive : schéma modernisé grâce à une étude PRODIGE... négative »

Le traitement des cancers œsophagiens par radio-chimiothérapie concomitante, selon le schéma « Herskovic », est un standard bien installé depuis 20 ans (N Engl J Med. 1992). Il associe une radiothérapie de 50 Gy et une chimiothérapie par 5FU-Platine (4 cures dont 2 pendant la radiothérapie). Il est cependant marqué par un taux d'échec local de 45% et de toxicité majeure de 20 %.

L'essai PRODIGE 5 (ACCORD 17), coordonné par Th. Conroy (#4003), a tenté de bousculer ce standard en le modernisant par le remplacement du 5FU-Platine par du FOLFOX.

Les malades, porteurs d'un cancer œsophagien localement avancé ne relevant pas d'une chirurgie, étaient randomisés entre « 50Gy en 5 semaines + 4 cures de 5FU-P en 11 semaines (Herskovic) » et « 50 Gy en 5 semaines + 6 cures de FOLFOX en 11 semaines (bras expérimental) ».

L'analyse de la phase 2, sur 97 malades, avait donné des résultats très encourageants (Conroy Th., Br J Cancer 2010) avec des données de tolérance favorables et d'efficacité prometteuses. On attendait donc avec impatience les données de l'extension de l'étude en phase 3...

L'essai a randomisé au total 267 malades (épidermoïdes : 86 % ; adénocarcinomes : 14 %) relevant d'une radio-chimiothérapie exclusive à visée curative.

L'objectif principal était la survie sans progression...

Malheureusement, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 bras : 9,7 mois (bras « Herskovic ») vs 9,4 mois ; de même pas de différence en survie globale.

Cependant le profil de tolérance était en faveur du bras expérimental : moins d'insuffisance rénale et d'alopécie, mais surtout moins de décès toxiques ou précoces (2,2 % vs 9,6 %, p = 0,06).

Au total même s'il s'agit d'une étude négative, le schéma RCT-FOLFOX s'avère aussi efficace, d'administration plus facile (schéma ambulatoire) et semble mieux toléré que le schéma standard d'Herskovic (RCT-5FUP).

**Il devrait donc logiquement le détrôner.**



# Cancer gastrique

► *Rosine Guimbaud, CHU de Toulouse*

## ① Traitement adjuvant : « Restons simple ! »

Le traitement de référence complémentaire à la chirurgie à visée curative des cancers gastriques reste, en Europe, la chimiothérapie péri-opératoire. Néanmoins la chimiothérapie adjuvante reste une option validée par de solides essais asiatiques (5FU oral pour l'essai de Sakuramoto NEJM 2007 et XELOX pour l'essai CLASSIC, Lancet 2012) et par des méta-analyses dont celle du groupe GASTRIC (JAMA 2010).

L'étude ITACA-S (# 4001) est un essai multicentrique italien de phase 3 ayant évalué l'intérêt, en adjuvant, d'une polychimiothérapie (FOLFIRI 4 cycles puis Docetaxel - Cisplatine 3 cycles) par rapport à une monochimiothérapie par LV5FU2 (9 cycles). L'objectif principal était la survie sans récurrence.

Au total, 1106 malades gastrectomisés dans les 8 semaines (75 % ayant eu un curage  $\geq$  D2), pour une tumeur de stade  $\geq$  Ib, ont été randomisés.

Après une médiane de suivi de 49 mois, absolument aucune différence de survie sans récurrence (41,3 mois), ni de survie globale (69,8 mois), n'a été notée entre les 2 bras. En revanche la toxicité hématologique et non hématologique était clairement majorée dans le bras polychimiothérapie ( $p < 0,001$ ).

Cette vaste étude ne changera en rien les pratiques : en cas d'indication de chimiothérapie adjuvante le choix s'orientera vers une monothérapie 5FU +/- oxaliplatine tel que démontré dans les 2 grands essais asiatiques princeps.

## ② Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne

A l'heure actuelle, en dehors du sous-groupe des cancers œso-gastriques surexprimant HER2 et bénéficiant d'une thérapie anti-HER2 (trastuzumab, essai TOGA) et compte tenu de l'absence d'efficacité démontrée du bevacizumab dans cette indication (étude AVAGAST), la recherche d'une thérapie ciblée efficace reste de mise.

*Deux études ont abordé cette thématique et ont dévoilé leurs résultats.*

### ● Étude REAL 3 : échec d'un Ac anti-EGFR

**L'étude britannique REAL 3 (# 4000) est la première étude multicentrique de phase III ayant évalué un Ac anti-EGFR : le Panitumumab.**

Le choix de la chimiothérapie associée était l'association EOX (E : Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> à J1, O : Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> à J1, X : Capécitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> J2-21). Les données de la phase 1 avaient mis en alerte sur la toxicité de l'association avec le Panitumumab et avait fait préconiser une réduction de dose de l'oxaliplatine (100 mg/m<sup>2</sup>) et de la capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>). Le schéma de l'étude était donc EOX (à poso. réduite) + Panitumumab (9 mg/kg) versus EOX.

Cette étude, après avoir inclus 229 patients dans les phases 1/2, devait randomiser un total de 730 malades pour atteindre son objectif principal de survie globale en phase 3.

Néanmoins l'essai a été prématurément fermé après l'inclusion de 553 malades en raison du constat d'infériorité du bras expérimental sur la survie globale : 8,8 versus 11,3 mois pour le bras EOX (HR = 1,37 ;  $p = 0,013$ ), aucune différence significative n'était observée en terme de survie sans progression et de taux de réponse. L'association EOX - Panitumumab, malgré la réduction posologique des cytotoxiques a confirmé sa surtoxicité se traduisant par une dose-intensité et un nombre de cycles administrés inférieurs.

Il s'agit donc d'une déception supplémentaire dans le cancer gastrique... pour ne pas dire une amère surprise. On regrettera



l'absence de sélection de malades par des biomarqueurs (NB : 16 % de tumeurs surexprimant HER2 incluses) et l'utilisation d'un schéma d'association trop toxique. On attend bien sûr des informations sur l'étude en cours des biomarqueurs tumoraux afin de voir si un sous-groupe d'intérêt pourrait être identifié...

Et, dans le domaine des études de phase 3 évaluant un Ac anti-EGFR dans les cancers oeso-gastriques, l'étude EXPAND (Capécitabine - Platine +/- cetuximab) qui nous apportera de nouvelles données début 2013.

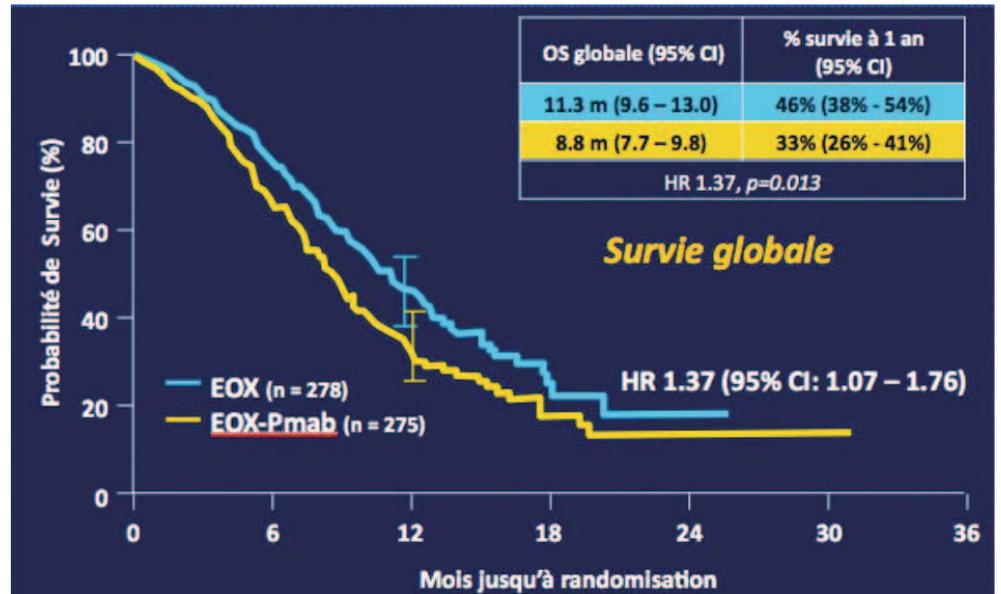


Illustration REAL3

## ● c-Met : une cible d'intérêt croissant dans le cancer gastrique

La voie « c-Met » (récepteur du ligand « HGF ») est une cible d'intérêt dans les cancers gastriques. Une étude de phase II randomisée (#4005, KS Oliner et al) a évalué le Rilotumumab (Ac anti HGF) en association avec une chimio ECX, chez 121 malades, dans un schéma à 3 bras : ECX + Rilo à 15 mg/kg vs ECX + Rilo à 7,5 mg/kg vs ECX + placebo (toutes les 3 semaines). Les résultats d'efficacité avaient été présentés à l'ESMO et montraient un bénéfice significatif de l'association avec Rilotumumab (bénéfice plus important pour la posologie 7,5 mg/kg).

C'est l'étude des biomarqueurs qui nous a été détaillée au cours de cet ASCO. En effet, l'expression immunohistochimique tumorale de c-Met a été analysée chez 90 des 121 patients. 38 malades avaient une tumeur avec une forte expression de c-Met : « c-Met High » (plus de 50% des cellules avec expression  $\geq 1+$ ) et 52 étaient « c-Met low ».

Le statut « c-Met High » apparaît nettement à la fois pronostique et prédictif :

- ◆ Le facteur pronostique repose sur le constat, chez les malades du bras placebo, d'une différence significative de survie sans progression entre les 2 groupes en défaveur des « c-Met High » (HR : 3,22, p= 0,023).
- ◆ Le critère prédictif apparaît dans le groupe des patients traités par Rilotumumab (2 bras poolés) avec une différence significative à la fois en SSP (6,9 vs 4,6 mois - HR = 0,51 ; p = 0,085) et en survie globale (11,1 vs 5,7 mois - HR = 0.29 ; p = 0,012) entre les 2 groupes, en faveur du groupe « c-Met High ».

Par ailleurs les données d'amplification de c-Met (FISH) ou d'analyse des biomarqueurs plasmatiques (HGF, c-Met soluble) n'étaient pas contributives.

Ainsi l'identification d'un nouveau sous-groupe de tumeurs de l'estomac, se distinguant par un pronostic plus péjoratif mais aussi par une possibilité de thérapie ciblée, apparaît de plus en plus clairement. L'étude MEGA / PRODIGE 17 (phase 2 randomisée) évalue aussi cette approche (dans le cadre d'une association FOLFOX + Rilo). Au plan international, une étude de phase 3 évaluant l'efficacité du Rilotumumab chez les c-Met High est d'ores et déjà planifiée...

## ③ Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne

Après une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie « palliative », entre un tiers à près de la moitié des malades reçoivent une 2<sup>ème</sup> ligne. L'intérêt



d'une 2<sup>ème</sup> ligne est maintenant démontré par deux études randomisées comportant de l'irinotécan versus « Best supportive care (BSC) » : Thuss-Patience et al., EJC 2011 : Irinotécan vs BSC (n = 40) et Kang et al., JCO 2012 : Irinotécan ou Docétaxel vs BSC (n = 193). L'étude japonaise multicentrique « WJOG4007 » (# 4002) a comparé le paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J15 tous les 28 jours) versus l'irinotécan (150 mg/m<sup>2</sup> tous les 14 jours) en 2<sup>ème</sup> ligne chez des patients en progression radiologiquement confirmée sous une 1<sup>ère</sup> ligne par 5FU - Platine (Cisplatine ou oxaliplatine). L'objectif principal était la survie globale (démontrer une amélioration de la médiane de survie de 5 à 7,5 mois en faveur de l'irinotécan).

223 malades ont été inclus. Aucune différence de survie n'a été mise en évidence entre les 2 bras : 9,5 mois (paclitaxel) vs 8,4 mois (irinotécan), p = 0,38. De même il n'y avait pas de différence significative de survie sans progression et de taux de réponse ; le profil de tolérance était globalement bon.

Cette étude ne démontre donc pas de supériorité de l'irinotécan par rapport au paclitaxel en 2<sup>ème</sup> ligne chez des malades préalablement traités par 5FU- Platine ou oxaliplatine. On notera les taux de survie intéressants dans cette situation : 9 mois environ de survie globale (dans une population qui excluait cependant les maladies péritonéales étendues) et le fait que 70 à 90% des malades ont pu recevoir une 3<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie.

Les deux schémas restent donc des options thérapeutiques (et le taxol hebdomadaire, bien toléré, mais peu utilisé en France dans cette indication, pourrait entrer dans nos choix).

Finalement, il est rassurant de constater que des classes médicamenteuses efficaces en 1<sup>ère</sup> ligne le sont aussi probablement en 2<sup>ème</sup> ligne chez les malades n'ayant pas reçu ces molécules en 1<sup>ère</sup> ligne...

## Carcinome hépatocellulaire

► *Astrid Lièvre, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt*

### c-Met : une nouvelle cible thérapeutique

Depuis le sorafenib, aucune autre thérapie ciblée n'a fait la preuve de son intérêt dans le traitement du CHC avancé (rappelons nous les résultats décevants l'année dernière à l'ASCO du sunitinib...).

Une des nouvelles cibles thérapeutiques en cours d'évaluation est c-Met, le récepteur de l'HGF (Hepatocyte Growth Factor).

Une étude de phase II internationale a évalué contre placebo l'intérêt du tivantinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de c-Met chez 107 patients en bon état général, Child A et porteurs d'un CHC avancé non résécable et en progression sous sorafenib (L1 pour 96 % des patients) (Rimassa et al., abstr 4006). La toxicité du tivantinib était surtout hématologique et a conduit à réduire la dose initiale de 360 mg x 2/j à 240 mg x 2/j après les 57 premiers patients en raison d'un taux élevé de neutropénies sévères.

Les résultats ont montré une amélioration du temps jusqu'à progression (objectif principal de l'étude) chez les patients traités par tivantinib (1.6 vs 1.4 mois; p=0,04), avec un bénéfice qui semblait plus marqué lorsque la tumeur surexprimait c-Met en immunohistochimie (2.9 vs 1.5 mois; p = 0,03).

Un bénéfice en survie globale était également observé dans

ce sous-groupe de patients c-Met+ (45 % des 77 patients pour lesquels le statut c-Met était disponible) et traités par Tivantinib. La surexpression de c-Met apparaissait donc, dans cette étude, comme un facteur prédictif d'efficacité de l'anti-c-Met, mais aussi comme un facteur de mauvais pronostic puisque la survie globale était de 3,8 mois pour les patients c-Met + vs 9 mois pour les patients c-Met - dans le bras placebo (de la même manière que dans l'étude testant le rilotumumab dans les cancers gastriques avancés : Oliner et al., abstr 4005). Cette nouvelle thérapie ciblée semble donc prometteuse chez les patients surexprimant c-Met. Une autre étude de phase II, portant sur un faible effectif de patients (n=41), a également montré un certain intérêt du cabozantinib, un inhibiteur de c-Met et du VEGFR2 chez des patients également pré-traités (Verslype et al., abstr 4007).

### Soins de support

**Syndrome main-pied sous sorafenib : effet préventif d'une crème à base d'urée !**

Le syndrome main-pied est un des effets secondaires les plus fréquents du sorafenib, avec pour conséquences un nombre non



négligeable de réductions de dose ou d'interruptions thérapeutiques, mais aussi une altération de la qualité de vie des patients. L'urée semble montrer une efficacité dans le traitement des lésions cutanées hyperkératosiques.

Une étude de phase II randomisée chinoise a, pour la 1<sup>ère</sup> fois, évalué le rôle préventif d'une crème hydratante à base d'urée sur la survenue d'un syndrome main-pied chez des patients traités par sorafenib pour un CHC (Ren et al., abst 4008).

Au total, 871 patients ont été randomisés entre un traitement par 2 applications quotidiennes de crème à l'urée 10 % pendant les 12 premières semaines de traitement ou des soins de support

pouvant comporter des pommades émoulinantes.

L'objectif principal a été atteint puisque l'incidence du syndrome main-pied, quelque soit son grade, dans les 12 semaines était significativement diminué lorsque la crème à l'urée était appliquée (56 % vs 73,6 % ;  $p < 0,0001$ ), y compris pour les grades  $\geq 2$  (20,7 % vs 29,2 % ;  $p = 0,004$ ).

De plus, le temps médian jusqu'à apparition du syndrome main-pied était allongé de façon significative (84 vs 34 jours ;  $p < 0,0001$ ). Voici donc un moyen simple d'améliorer le quotidien et probablement l'observance des patients traités par sorafenib.



## Cancer du pancréas

► *Astrid Lièvre, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt*

### Le traitement séquentiel à base de FOLFIRI 3 fait son entrée dans l'arène

Le 5FU et l'irinotecan ont longtemps été considérés comme peu actifs dans le traitement des patients atteints d'adénocarcinome pancréatique métastatique.

Le schéma intensifié FOLFIRI 3 avait néanmoins montré une efficacité prometteuse chez ces patients dans une étude de phase II (Taieb et al., Ann Oncol 2007) et le FOLFIRINOX s'est imposé il y a 2 ans comme un nouveau standard chez des patients sélectionnés en bon état général et sans cholestase (Conroy et al., N Engl J Med 2011).

L'étude de phase II randomisée française FIRGEM conduite par

J. Taïeb a comparé chez 98 patients un traitement séquentiel alternant FOLFIRI 3 et gemcitabine tous les 2 mois (FIRGEM) à un traitement par gemcitabine seule en continu (Trouilloud et al., abstr 4018). L'objectif d'efficacité du traitement séquentiel a été atteint, avec une survie sans progression à 6 mois supérieure à 45 % (47,4 % vs 30 % dans le bras gemcitabine) et ce traitement a permis d'obtenir un taux de réponse de 40 % contre 11% seulement dans le bras gemcitabine. Comme attendu, on observait plus de toxicités sévères de grade 3-4 dans le bras séquentiel, en particulier hématologiques (neutropénie : 51 % vs 25 %, anémie : 13 % vs 6 %) et digestives (nausée/vomissement : 11 % vs 4 %, diarrhée : 13 % vs 0 %), sans arrêt cependant du traitement pour toxicité.



On attend bien sûr avec intérêt les données de SG, non matures à ce jour, et celles relatives à la qualité de vie et au bénéfice clinique qui font partie des objectifs secondaires de l'étude.

Cette stratégie FIRGEM se révèle donc très prometteuse et devrait donc être prochainement comparée au FOLFIRINOX dans un essai de phase III où la qualité de vie devra être un des points importants à évaluer.

## Un traitement de maintenance est-il possible dans les cancers du pancréas avancés ?

Il semble que oui chez des patients très sélectionnés d'après les données d'une étude de phase II italienne ayant évalué le sunitinib (37,5 mg/j) contre une simple surveillance chez 56 pa-

tients parfaitement contrôlés après 6 mois de chimiothérapie et en bon état général). Dans la grande majorité des cas, ces patients avaient reçu en 1<sup>ère</sup> ligne une combinaison de gemcitabine et d'un autre cytotoxique. La survie sans progression à 6 mois (objectif principal de l'étude) était supérieure dans le bras sunitinib (23 % vs 3 % ; p=0,01) et ce bénéfice était surtout observé chez les patients ayant un taux élevé de cellules endothéliales circulantes avant traitement (médiane : 3,4 vs 1,9 mois ; p=0,01).

Bien sûr, ce bénéfice était obtenu au prix d'effets secondaires attendus avec cet ITK (hématologiques, syndrome main-pied et diarrhée essentiellement) (Reni et al, Abstr 4017).

## Cancer des voies biliaires

► *Astrid Lièvre, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt*

### Essai BINGO : le cetuximab n'apporte rien au GEMOX dans les formes avancées

L'association gemcitabine + sel de platine est, depuis les résultats de l'essai de phase III ABC-02 (Valle et al., N Engl J Med 2010), considéré comme un standard des cancers des voies biliaires avancés.

Des données de phase II ont suggéré l'efficacité d'un anti-EGFR (erlotinib ou cetuximab) seul ou associé au GEMOX dans ces tumeurs qui surexpriment fréquemment l'EGFR. L'essai BINGO est un essai multicentrique de phase II randomisé ayant comparé le GEMOX à l'association GEMOX + cetuximab chez 150 patients OMS 0-1 ayant un cancer des voies biliaires avancé (cholangiocarcinome : 83 % ; vésicule:15 %), dont 79 % de métastatiques (Malka et al., abst 4032). L'objectif principal était le taux de SSP à 4 mois qui devait être supérieure à 60 %. Le schéma combiné montre un profil de tolérance tout à fait acceptable puisque l'ensemble des toxicités sévères (grade 3-4) étaient similaires dans les 2 bras (83 % vs 84 %). Les taux de diarrhée et de neutropénie sévère étaient cependant un peu plus importants dans le bras GEMOX-cetuximab, ainsi que les réactions d'hypersensibilité et le rash acnéiforme propres à l'inhibition de l'EGFR. Les résultats d'efficacité sont, en revanche, décevants puisque le taux de

patients vivants et sans progression à 4 mois, bien que supérieur à 60%, n'était pas significativement supérieur dans le bras GEMOX-cetuximab (63 % vs 53 % ; p=0,69), de même que la survie globale (11 vs 12,4 mois ; p=0,19) après un suivi médian de 30 mois. Le taux de réponse objective était également identique dans les 2 bras (23 % vs 29 %). Une analyse des biomarqueurs de la voie EGFR, et notamment des mutations de KRAS est en cours et pourra peut-être permettre de dégager un sous-groupe de patients pouvant bénéficier du traitement combiné.

**En attendant, l'étude est malheureusement négative et ne permet pas d'introduire le cetuximab dans l'arsenal thérapeutique des cancers des voies biliaires avancés.**





## Cancer du côlon adjuvant

► Aziz Zaanan et Julien Taïeb, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris

**Cette brève résume les principaux abstracts présentés à l'ASCO 2012 sur le cancer colorectal en situation adjuvante. Ces communications ont porté essentiellement sur l'utilisation de l'oxaliplatine chez les stades III et le pronostic par les signatures génomiques des stades II.**

L'analyse des données des études MOSAIC et NSABP-C07 rapportée par Schmoll HJ et al., à l'ASCO GI 2012, concluait à l'absence de bénéfice de l'ajout d'oxaliplatine dans le traitement adjuvant du cancer colique réséqué chez les patients de plus de 65 ans (Schmoll HJ et al., abstract 388).

Daniel G. Haller a présenté à l'ASCO 2012 les résultats d'une nouvelle analyse poolée reprenant les patients avec tumeur colique réséquée de stade III et traités dans 4 essais randomisés : X-ACT (capecitabine vs 5FU-AF), XELOXA (XELOX vs 5FU-AF), C08 et AVANT (5FU-oxaliplatine +/- bevacizumab) (Haller DG et al., abstract 3522). Plus de 4 800 patients ont été analysés. Un âge supérieur à 70 ans et la présence de co-morbidités (scores de Charlson et NCI) étaient des facteurs de mauvais pronostic. En analyse multivariée, le bénéfice de l'oxaliplatine, bien qu'atténué chez les malades de plus de 70 ans, restait significatif aussi bien en survie sans récurrence (SSR) qu'en survie globale (SG), et ce sans que les comorbidités n'influencent le résultat. Il faut cependant souligner que ces études toutes menées par les laboratoires Roche® ne comparaient pas directement un schéma à base d'oxaliplatine à un schéma sans oxaliplatine à l'exception d'une d'entre elle (l'étude XELOXA) ce qui rend discutables les résultats rapportés. La décision de traitement adjuvant par FOLFOX d'un patient âgé opéré d'un cancer du côlon reste donc possible mais doit évidemment être validée au cas par cas en fonction de l'âge physiologique du patient et de la balance bénéfice/risque pour ce groupe de patient (Haller DG et al., abstract 3522).

Avec la même méthodologie (analyse poolée de quatre études adjuvantes X-ACT, XELOXA, AVANT, NSABP C-08), Twelves C et al. ont évalué l'impact de l'utilisation de l'oxaliplatine après la résection d'une tumeur stade III sur la survie après récurrence (SAR) (Twelves C et al., abstract 3523). Pour les patients ayant

présentés une récurrence tumorale, aucun effet délétère du traitement par oxaliplatine sur la SAR n'a été observé (HR 0.94, 95 % CI, 0.82-1.07; P = 0.33). Un âge supérieur à 70 ans et le statut ganglionnaire N2 semblaient être les seuls facteurs de mauvais pronostic sur la SAR (Twelves C et al., abstract 3523). Avec les mêmes réserves méthodologiques, ces résultats confirment l'intérêt de l'oxaliplatine chez les stades III, sans craindre un possible effet pronostique défavorable en cas de récurrence.

Un abstract a présenté les résultats d'une étude sur l'impact pronostique du tabac chez 1968 patients stade III inclus dans l'essai N0147 qui avait randomisé un traitement par FOLFOX +/- cetuximab (Phipps A et al., Abstract 3526). A l'inclusion, les patients devaient remplir un questionnaire comportant notamment les habitudes tabagiques et le mode de vie. Dans cette analyse, 52% des patients étaient fumeurs (anciens ou en cours). En comparaison aux non fumeurs (aucune consommation ancienne ou actuelle) les patients fumeurs avaient une Survie Sans Récurrence (SSR) à 3 ans (objectif principal de l'étude) moins bonne : 70 % vs 74 %, HR : 1,21 [1,02 - 1,42]. Cet effet persistait après ajustement sur les autres données cliniques (stade, âge, sexe, OMS...) et de mode de vie (activité physique, BMI, consommation d'alcool...). L'effet néfaste du tabac persistait chez les patients « BRAF non muté » mais disparaissait chez les patients « BRAF muté » (interaction significative).

L'intérêt d'une chimiothérapie des cancers coliques de stade II reste toujours discuté. Une étude rétrospective canadienne a évalué l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante (protocole non précisé) au sein d'une population de patients stade II en fonction des facteurs de mauvais pronostic : obstruction ou perforation inaugurale, stade T4, moins de 12 ganglions examinés, invasion vasculaire ou péri-nerveuse, marge posi-



tive (Kumar A et al., Abstract 3527). Cette étude a montré que la chimiothérapie adjuvante améliorerait significativement la SG chez les patients avec au moins un facteur de mauvais pronostic, mais sans effet sur la survie sans maladie (SSM) ou survie sans récurrence (SSR). Ces résultats un peu surprenant pourraient être tout simplement dus à un plus jeune âge des patients à haut risque traités par chimiothérapie adjuvante dans cette étude. Une analyse de sous groupe suggère que seuls les patients avec une tumeur T4 avaient une amélioration significative à la fois en SG mais aussi en SSM et SSR. Les auteurs concluent que les autres facteurs pronostiques ne sont probablement pas les plus déterminants et que la stratification du risque de récurrence par des signatures moléculaires pourrait contribuer à mieux définir les groupes de patients les plus susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante.

Plusieurs communications ont porté sur ces signatures génomiques qui sont capables de définir des groupes de patients à plus fort risque de récurrence mais ces tests restent encore aujourd'hui dans l'incapacité de prédire la réponse à la chimiothérapie adjuvante. L'abstract de Roth et al. a montré que dans une série indépendante de cancers coliques stade II (n = 108) ou III (n = 580), les scores pronostiques développés par genomic-health (Oncotype DX®), le MD Anderson, Almach et Veridex® étaient en effet associés à la récurrence et ce indépendamment des paramètres clinico-biologiques traditionnels (Roth A. et al., Abstract 3509). De plus, la combinaison de ces paramètres clinico-biologiques aux différents scores et au statut MSI des tumeurs permet d'améliorer encore le modèle pronostique. Un autre abstract s'est intéressé plus spécifiquement aux stades II et a montré que sur 320 patients, le test Coloprint® permettait de distinguer des groupes à faible et fort risque de récurrence (Salazar R et al., Abstract 3510). La combinaison des facteurs clinico-biologiques (T4, moins de 12 ganglions examinés, haut grade, invasion vasculaire ou lymphatique, perforation) ne modifiait pas le devenir des patients déjà classés à haut risque, contrairement aux patients à bas risque où ces paramètres restent pronostiques. Pour les 227 patients T3N0/MSS, les paramètres clinico-biologiques n'apportaient rien de plus une fois le score de récurrence calculé, suggérant ainsi que

les tumeurs T4 et le statut MSI étaient probablement les facteurs pronostiques les plus déterminants pour les stades II (Salazar R. et al., Abstract 3510). Enfin, un dernier abstract a évalué le test Oncotype DX® au sein d'une population de patients traités par 5FU seul ou en association avec l'oxaliplatine inclus dans l'essai NSABP-C07 (O'Connell M. et al., Abstract 3512). Les résultats de cette étude montrent que les performances du score sont identiques dans les 2 groupes. En revanche, ce score n'était pas prédictif d'un bénéfice de l'oxaliplatine qui était conservé quel que soit le risque de récurrence.

Ainsi, l'ensemble des travaux menés sur les signatures génomiques soulève indirectement la question de l'apport potentiel de ces scores pronostiques pour guider la thérapeutique. Espérons que malgré la volonté de certains assureurs privés, pour des raisons économiques, de faire rentrer dès à présent ces scores dans nos pratiques, nous pourrions mener des études pour montrer qu'au delà de leur capacité pronostique, ils sont vraiment utiles pour décider ou non d'un traitement.





## CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

► Roger Faroux, CH de La Roche-sur-Yon

► Jean-Marc Phelip, CHU de St Etienne

### 1 LES STRATÉGIES

#### \* La stratégie de maintenance

La poursuite d'une des molécules d'un schéma thérapeutique en cas d'échappement n'est pas une pratique nouvelle. En effet, elle s'applique depuis le début de la chimiothérapie (CT) du cancer colorectal (CCR) par exemple avec le 5FU qui est systématiquement reconduit en association à des molécules différentes lorsqu'il existe une progression tumorale. L'application à l'antiangiogénèse est une idée séduisante car son action est ciblée sur des cellules non tumorales dont la résistance au traitement s'exerce par des mécanismes différents de la résistance tumorale aux cytotoxiques. Les données exploratoires de l'étude VELOUR, renforcées par les résultats de l'étude TML suggèrent effectivement une dissociation des phénomènes de résistance. Ils ouvrent une voie stratégique nouvelle certainement prometteuse pour les patients.

Une analyse exploratoire de l'essai VELOUR, a évalué le bénéfice de l'aflibercept (antiangiogénique VEGF trap) associé au folfiri (vs folfiri seul) en 2<sup>ème</sup> ligne sur la population des patients ayant reçu en 1<sup>ère</sup> ligne du bevacizumab (30% des patients) (Allegra C J. et al., abt 3505).

On rappelle les résultats globaux qui démontraient l'apport de l'aflibercept associé au folfiri (SG : HR = 0,82 [0,71-0,94] et SSP : HR=0,76 [0,58-0,99]). L'analyse de ce sous groupe de patients prétraités par bevacizumab retrouvait un bénéfice en termes de SSP dans le bras combinant l'aflibercept au folfiri (HR=0,66 [0,51-0,85]). La SG n'était cependant pas différente peut être du fait d'un manque de puissance ou encore des thérapeutiques ultérieures non connues qui ont pu « lisser » la SG.

L'essai TML (Arnold D. et al., abt 3503) comparait en phase III la poursuite ou l'arrêt du bevacizumab chez des patients progressifs sous une CT de 1<sup>ère</sup> ligne par folfox ou folfiri associée au bevacizumab. Seule la CT de 1<sup>ère</sup> ligne était modifiée (switch folfox et folfiri). Les patients rapidement progressifs (<3 mois) sous la CT d'induction ou ayant reçu moins de 3 mois de bevacizumab étaient exclus de la randomisation. Une stratification était réalisée sur le type de chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne (folfox ou folfiri), la

Survie Sans Progression (SSP) en 1<sup>ère</sup> ligne ( $\leq 9$  mois vs  $>9$  mois), le délai depuis la dernière administration de bevacizumab ( $< 42j$  vs  $> 42j$ ) et l'index de performance (PS 0/1 vs 2). La survie globale (SG) qui était le critère de jugement principal était significativement améliorée lorsque le bevacizumab était poursuivi (HR stratifié = 0,83 [0,71-0,97],  $p=0.0062$ ) (Figure 1).

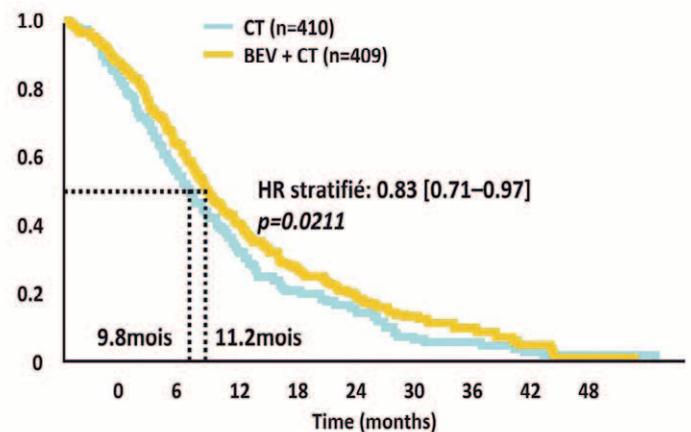


Figure 1 : Survie globale de l'essai TML (après randomisation)

Le bénéfice absolu était de 1,4 mois et tous les sous groupes bénéficiaient de cette stratégie de maintenance. La SSP était également améliorée (HR stratifié = 0,67 [0,58-0,78],  $p<0.0001$ ). Bien que les taux de réponses aient été faibles, le contrôle tumoral était optimisé par la maintenance du bevacizumab (68 % vs 54 %,  $p<0,0001$ ).

Ces résultats valident le concept de maintenance et ouvrent des perspectives stratégiques nouvelles pour lesquelles il sera important de déterminer au mieux les sous groupes de patients en bénéficiant le plus (Kras, Braf, VEGF circulant, importance de la réponse à l'induction etc...). Il faudra également comparer cette stratégie aux antiEGFR associés à la CT de 2<sup>ème</sup> ligne pour la population des patient Kras WT.

#### \* La stratégie d'entretien

Les données s'accumulent sur l'intérêt de poursuivre un traitement d'entretien par chimiothérapie « allégée » ou par une biothérapie lorsqu'au terme d'un traitement d'induction la maladie métastatique apparaît contrôlée. On ne dispose jusqu'à présent



d'aucun essai de phase III évaluant un anti EGFR ou un anti VEGF contre placebo permettant de répondre à l'intérêt de ce concept. Le GERCOR vient rajouter une pierre à l'édifice avec les résultats de l'essai DREAM (ou OPTIMO3 III) qui comparait en phase III un traitement d'entretien par bevacizumab associé ou non à l'erlotinib (inhibiteur de tyrosine kinase à activité anti EGFR) au terme d'une chimiothérapie d'induction laissée au choix de l'investigateur (mFolfox7, Xelox ou Folfiri) (Tournigand C et al., abt 3500). La SSP était améliorée par la combinaison des 2 thérapeutiques ciblées (HR=0,73 [0,59-0,91], p=0.005) qui correspondait à un bénéfice modeste de 1,2 mois (4,6 mois vs 5,8 mois) à mettre en regard de la toxicité cumulée et du coût induit (Figure 2).

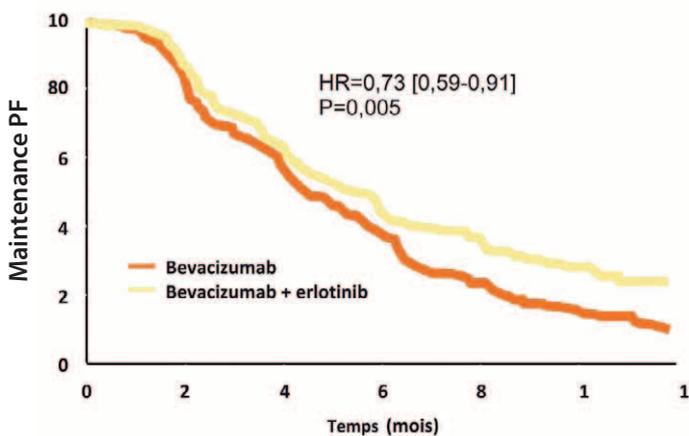


Figure 2 : Survie sans progression de l'essai OPTIMO3

On regrette là encore qu'il n'y ait pas eu de bras comparateur standard (pause thérapeutique ou 5FU seul) qui aurait fourni des données précieuses sur l'intérêt de la poursuite des biothérapies en entretien.

Ces éléments de réponses seront éclairés par les résultats de l'essai PRODIGE 9 (bevacizumab en entretien vs surveillance) et TIME (cetuximab en entretien vs surveillance).

Ce travail a cependant l'intérêt de relancer le concept de double inhibition de la voie EGF et de la voie VEGF. Il suggère que l'association d'un anticorps (- ab) et d'un inhibiteur de tyrosine kinase (- ib) pourrait avoir une action synchrone par rapport à l'association de 2 anticorps qui apparaissait délétère dans les essais CAIRO2 et PACCE.

## \* Stratégies de détermination du statut Kras et Braf

Le pyroséquençage de l'ADN, est une technique plus sensible que le séquençage direct qui permet d'abaisser le seuil de 10 %

à 2 % des cellules mutées pour conclure à la mutation de l'oncogène Kras. Elle a été évaluée rétrospectivement sur une série de 168 patients Kras WT selon la technique standard (Tougeron et al. Abt 3520). Au total, 30 patients (18 %) étaient considérés comme mutés selon la technique du pyroséquençage. Cette population dite « faiblement mutée » présentait une résistance aux antiEGFR dans 70 % des cas (p<0,01) et un pronostic significativement altéré par rapport à la population non mutée (SSP médiane de 2,6 mois vs 6,0 mois, p=0,02). Une validation prospective apparaît nécessaire avant de généraliser cette technique susceptible de définir un sous groupe encore plus sensible aux anti EGFR.

La détermination du statut Kras et Braf est actuellement réalisée exclusivement sur l'ADN tissulaire tumoral. Une étude rétrospective suggère une excellente corrélation de cette technique avec la recherche de la mutation sur l'ADN tumoral circulant potentiellement plus rapide et moins coûteuse. Cette méthode quantitative a en effet montré sur un échantillon de 70 patients une fiabilité de 96% pour la détermination du statut Kras et de 100% pour le statut Braf (Thierry AR. et al., Abt 10505). Là encore une validation prospective sur de plus grands échantillons est nécessaire avant de modifier nos pratiques.

## ② DERNIÈRES LIGNES

### \* La perifosine

La perifosine, analogue phospholipidique membranaire, inhibiteur ciblé de la voie AKT et de NFκB, avait montré des résultats prometteurs en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne métastatique (Bendell et al., J Clin Oncol 211). Les résultats de l'essai de phase III X-PECT sont venus annuler ces espoirs (Bendell JC. et al., Abt 3501). En phase III, chez des patients lourdement prétraités et évolutifs (moyenne de 4 lignes de chimiothérapie antérieure) l'association de capecitabine et de perifosine n'a pas montré de bénéfice par rapport à la capecitabine seule. Outre la toxicité majorée de l'association, les résultats en termes de SG, de SSP et de réponses ne différaient pas entre les 2 bras. Il n'y aura donc pas d'avenir pour cette molécule dans le CCR métastatique.

### \* Le regorafenib

Les résultats de l'étude CORRECT évaluant le regorafenib, déjà présenté à l'ASCO GI cette année ont été représentés par E. Van Cutsem en séance plénière digestive (Van Cutsem E. et al., Abt 3502). Le regorafenib est le descendant direct du nexavar (Sora-



fenib), inhibiteur multicycliques de tyrosine kinase à forte activité antiangiogénique.

Cette nouvelle thérapeutique ciblée a été évaluée dans un essai thérapeutique de phase III, en « dernière ligne », contre placebo associée aux meilleurs soins de support. 760 patients métastatiques dont les 2/3 avaient reçu au moins 3 lignes de chimiothérapies antérieures ont été randomisés. Le bénéfice du regorafenib était observé tant sur la SG (objectif principal) que sur la SSP (SG : HR = 0,77 [0,64-0,94], p = 0,005 et SSP : HR = 0,49 [0,42-0,58], p < 0,000001). La tolérance était satisfaisante, superposable à celle observée avec le sorafenib. Il s'agissait principalement de syndrome main-pied (16,6 %), de fatigue (9,6 %), d'HTA (7,2 %), de diarrhée (7,0 %) et de rash cutané (5,8 %) de grade 3. Le regorafenib constitue donc une nouvelle arme thérapeutique du CCRM dont le développement dans des lignes de traitement plus précoces est en cours.

### ③ RÉSECTION DU PRIMITIF : LE DÉBAT N'EST PAS CLOS !

En cas de cancer colorectal avec métastases synchrones il est difficile de recommander la résection d'emblée de la tumeur primitive plutôt qu'une chimiothérapie première. Les données de la littérature sont divergentes, souvent rétrospectives et entachées de nombreux biais. Pour limiter ces biais, les données individuelles de 4 études randomisées en première ligne métastatique (FFCD9601, FFCD 2000-05, ACCORD 13 et ML 16987) ont été reprises (Faron M., abt 3507). Sur 810 patients, 478 (59 %) ont eu une résection du primitif dans les 6 mois avant randomisation. Les patients avec résection du primitif dans les 6 mois précédant l'inclusion avaient plutôt des cancers du côlon (p < 0,0001) et un taux bas d'ACE, des phosphatases alcalines plus basses et des leucocytes normaux, ce qui évoque une maladie moins évolutive et moins agressive. La résection du primitif était en analyse multivariée associée à une meilleure survie sans récurrence (HR 0,82 ; p = 0,0007) et à une meilleure survie globale (HR = 0,63 ; p = 0,0001). Le bénéfice absolu de survie globale à deux ans était retrouvé dans les quatre études, variant de 10 à 22 %. Les patients avec cancer du rectum et ceux avec un ACE modérément élevé profitaient le plus de la chirurgie du primitif. Cette étude plaide en faveur de la résection de la tumeur primitive. Elle est cependant soumise aux critères habituels de critique des études rétrospectives. Plusieurs biais méthodologiques liés à l'inclusion dans des essais sont à souligner : Par définition les malades décédés en

post opératoires ou ayant présenté des complications sévères ou une altération de l'état général sont écartés. Un meilleur « staging » chez les patients opérés, par exemple par découverte d'une carcinose peut également avoir influé les résultats. Un essai prospectif randomisé PRODIGE/FRENCH devrait voir le jour en 2012.

### ④ CHIMIOTHÉRAPIE ET RÉSECTION DES MÉTASTASES HÉPATIQUES : UN STANDARD AFFAIBLI ET MIROX QUI DÉÇOIT.

La chimiothérapie périopératoire par Folfox est un standard depuis la publication par B. Nordlinger (Lancet 2008) de l'essai de l'EORTC 40983 ayant montré une amélioration significative de la survie sans récurrence à 3 ans. L'actualisation après 8,5 ans de recul (Nordlinger B., abt 3508), ne montre malheureusement pas de bénéfice en survie globale à 5 ans chez les patients éligibles : 52,4 % vs 48,3 % (HR 0,87 p=0,30). La survie globale n'était toutefois pas l'objectif principal de cette étude. En cas de récurrence, l'utilisation de la chimiothérapie, plus fréquente dans le bras chirurgie seule (77 % vs 59 %), a pu influencer les résultats de survie globale. Si en préopératoire 94 % des patients ont reçu de la chimiothérapie et 78,6 % les 6 cycles prévus, en post opératoire 63 % ont reçu de la chimiothérapie et seulement 44 % les 6 cycles prévus. L'essai de l'EORTC 40091 BOS2 devrait tester le schéma Folfox en association aux thérapies ciblées dans cette même indication.

L'étude Mirox du GERCOR (Hebbbar M., abt 3506) reposait sur un design très pragmatique. La population étudiée concernait des patients opérés à visée curative de métastases de cancers colorectaux, jugées résécables. Les métastases pouvaient être multiples mais devaient être monosite incluant foie, ovaire, poumon ou péritoine. Les patients recevaient selon un choix laissé à l'investigateur soit 12 cures de folfox 4, soit 6 cures de folfox 7 suivies de 6 cures de folfiri. Les patients pouvaient recevoir la chimiothérapie, soit en péri soit en post opératoire, au choix de l'investigateur, avant stratification sur ce point. L'utilisation de l'oxaliplatine à 130 mg dans le schéma Folfox 7 rendait les doses intensités d'oxaliplatine très proches.

Au total, 284 patients ont été randomisés. L'objectif principal était la survie sans récurrence. Une stratification était prévue selon la chimio péri ou post opératoire, la radio fréquence associée à la chirurgie versus chirurgie et selon le score pronostique de Blumgart. Les caractéristiques des patients étaient identiques



dans les 2 bras. Plus de 80 % des métastases étaient hépatiques. La métastase était unique 49 % des cas. La chimiothérapie était périopératoire dans 59 % des cas. En terme de toxicité, de façon attendue le bras oxaliplatine présentait un peu plus de neutropénie de grade 3-4 et de neuropathie (23,9 % vs 20 % des patients) et il y avait plus de diarrhée grade 3-4 dans le bras expérimental comprenant irinotecan.

L'étude est négative pour son objectif principal : la survie sans maladie était de 22,4 mois dans le bras FOLFOX4 (A) vs 23 mois dans le bras FOLFOX7 (B) (HR 0,97 ; p = 0,856). La survie globale à 2 ans était de 87 % (A) vs 90 % (B) et le pourcentage de patients sans récurrence à 2 ans était de 48 % (A) vs 49 % (B) (NS). La survie

sans récurrence à deux ans était plus élevée dans le groupe chimiothérapie post opératoire mais les populations étaient très déséquilibrées avec 66 % de métastases synchrones dans le groupe périopératoire contre 40 % dans le groupe post opératoire.

La chimiothérapie périopératoire par Folfox 4 reste donc le standard actuel au moins en Europe.

Les auteurs de MIROX suggèrent qu'un schéma de chimiothérapie péri opératoire peut être envisagé pour les métastases synchrones et une possibilité de chimiothérapie post-opératoire pour les métastases métachrones d'emblée résécables.

## Canal anal

► *Astrid Lièvre, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt*

### Après radiochimiothérapie : pas d'évaluation trop précoce !

Dans la plupart des études, l'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie (RCT) des cancers du canal anal est effectuée 6 à 12 semaines après la fin du traitement.

A partir des données de l'essai britannique ACT 2 (qui comparait une RCT à base de cisplatine versus mitomycine C et l'intérêt d'une chimiothérapie de maintenance par 5FU-cisplatine), une étude a cherché à déterminer si une évaluation plus tardive était ou non plus pertinente (Glynn-Jones et al. abst 4004).

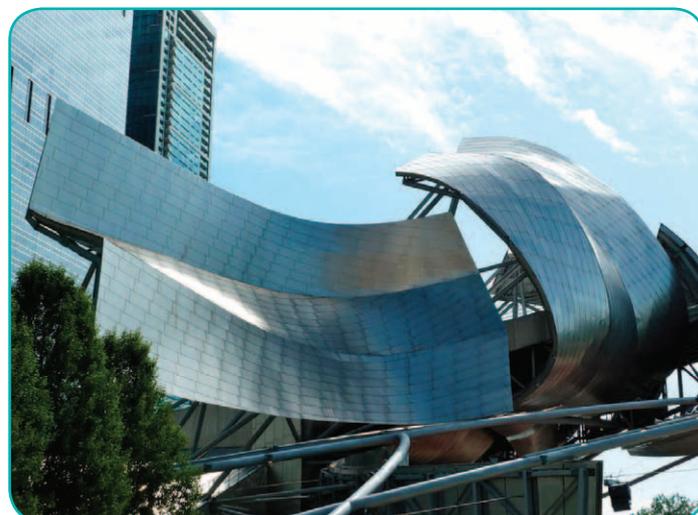
L'objectif était d'évaluer la corrélation entre la survie et la présence d'une réponse complète respectivement à 11,18 et 26 semaines (S11, S18 et S26) après le début de la RCT. Un total de 691 patients a été analysé. Après un suivi médian de 5 ans, il existait une corrélation significative entre la survie (sans progression et globale) et la présence d'une réponse complète à S18 et S26 mais pas à S11. Soixante pour cent des patients sans réponse complète à S11 l'étaient finalement à S26. La corrélation la plus forte entre survie et réponse complète était observée à S26.

Cette étude suggère donc que l'évaluation de la réponse à la RCT ne doit pas être trop précoce, au risque de sous-estimer une réponse complète et de recourir à une chirurgie de sau-

vetage par excès. Une évaluation à la 26<sup>ème</sup> semaine devrait désormais être proposée dans les essais futurs.

Une autre étude a rapporté un taux de récurrence tumorale de 22 % (pelvienne +/- métastatique : 18 %, exclusivement métastatique : 4 %) après RCT chez les patients inclus dans ce même essai ACT 2 (Sebag-Montefiore et al., abst 4029).

La très grande majorité (93 %) de ces récurrences tumorales survenaient dans les 3 années suivant la RCT, justifiant de « relâcher » la surveillance au-delà de cette période.





## Tumeurs Neuro-endocrines Digestives

► *Rosine Guimbaud, CHU de Toulouse*

### **Radiant 2 : identification des facteurs pronostiques et confirmation de l'intérêt de l'everolimus**

L'étude de phase 3 « radiant 2 » ayant évalué l'intérêt de l'everolimus (inhibiteur m-Tor) en association avec l'octréotide retard dans le traitement des TNE bien différenciées avec syndrome carcinoïde progressives (n = 429), publiée dans le Lancet (Pavel et al., 2011), avait raté de très peu le seuil de significativité statistique ( $p = 0,026$  pour un seuil requis à  $0,024$ ) de survie sans progression pour affirmer « en toute légalité » son efficacité. Cette année J. Yao (#4014) a présenté une analyse tenant compte des facteurs pronostiques. En analyse multivariée, quatre facteurs de mauvais pronostic étaient identifiés : un taux de chromogranine A élevé ( $> 2N$ ) avant traitement, un état général altéré (IP OMS 1-2), la présence de métastases osseuses et le site pulmonaire primitif. En ajustant la survie sans progression (objectif principal de l'étude) sur ces critères pronostique l'efficacité de l'everolimus apparaît clairement significative avec un HR à  $0,62$  ( $p = 0,003$ ).

### **Better : intérêt potentiel du bevacizumab**

L'intérêt théorique du bevacizumab (anti-VEGF) dans le traitement des TNE est réel ; ces tumeurs étant hypervascularisées et exprimant, notamment, le VEGF-A.

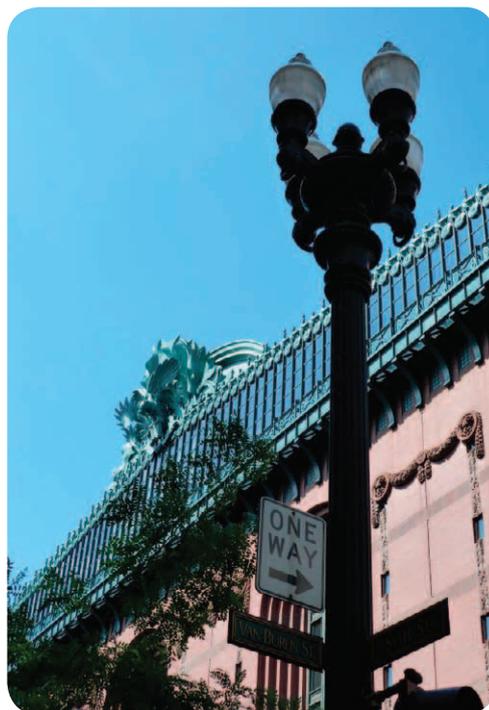
L'étude de phase 2 « Better » (#4036, E. Mitry et al.) a évalué le bevacizumab d'une part chez 34 patients porteurs de TNE pancréatiques en association avec une chimiothérapie de type Streptozotocine - 5FU et d'autre part chez 49 patients porteurs d'une TNE intestinale en association avec une chimiothérapie de type capécitabine. Dans tous les cas il s'agissait de TNE bien différenciées avec  $Ki67 < 15\%$ , métastatiques et progressives. Les données de survie sans progression (objectif principal de l'étude) sont encourageantes : 23,7 mois de médiane pour les TNE pancréatiques et 23,4 mois pour les TNE intestinales avec un taux de survie à 2 ans de respectivement 88 % et 85 %. Le profil de tolérance était bon, conforme à l'attendu.

Ces résultats confirment en pratique l'intérêt potentiel du bevacizumab dans cette indication et mériteraient le passage à une

étude de phase 3.

### **Carcinomes endocrines peu différenciés : une grande étude rétrospective NORDIC NET**

Les scandinaves ont rapporté une large étude rétrospective colligeant 305 malades atteints de carcinomes endocrines peu différenciés (CEPD) (Sorbye et al., abstr c4015). Parmi eux 53 n'ont pas pu être traités et avaient une médiane de survie de 1 mois... les 252 autres ont été traités par une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne à base de sels de platine. Le taux de réponse était de 31 % et 33 % des patients étaient stables; il n'y avait pas de différence en fonction du sel de platine (cisplatine ou carboplatine). Des facteurs pronostiques péjoratifs étaient identifiés (n = 170) : altération de l'état général, thrombocytose, site primitif colique, élévation des LDH et taux de  $Ki67 > 55\%$ . Par ailleurs le sous-groupe des malades avec  $Ki67 < 5\%$ , certes de moins mauvais pronostic (15 vs 10 mois de survie), avaient un moins bon taux de réponse à la chimiothérapie : 14 vs 44 % ( $p < 0,001$ ). Ainsi, si la définition des CEPD repose, avec la classification OMS 2010, sur le seul constat d'un  $Ki67 > 20\%$  (grade 3), les données cliniques confirment la relative hétérogénéité de cette population.





## GIST

► *Rosine Guimbaud, CHU de Toulouse*

### Le masitinib : un concurrent du sunitinib en 2<sup>ème</sup> ligne ?

Le traitement de référence de 2<sup>ème</sup> ligne des GIST après échec (ou intolérance) de l'imatinib est le sunitinib.

Une étude de phase 2 randomisée (# LBA 10007 Adenis A. et al.) a montré que, dans cette indication, le masitinib, nouvel ITK du récepteur c-KIT (de meilleure affinité et de meilleure sélectivité in vitro que l'imatinib), pourrait devenir un sérieux concurrent. Cette étude randomisée l'a évalué (à la dose de 12 mg/kg/j) en parallèle au sunitinib (à la dose de 50 mg/j, 4 semaines /6) chez 44 malades porteurs d'une GIST avancée progressive sous imatinib. Outre le fait qu'il s'agissait de malades clairement réfractaires à l'imatinib, la gravité de la population était aussi marquée par un taux élevé de tumeurs avec mutation de l'exon 11 de KIT (66%).

Les données de survie sans progression (objectif principal de l'étude) étaient comparables entre les 2 bras : 3,9 (masitinib) et 3,8 mois (sunitinib). La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le bras masitinib (à noter que 88 % des malades ayant progressé ont reçu du sunitinib en 3<sup>ème</sup> ligne) et de 15 mois dans le bras sunitinib. Ces données de survie étaient similaires dans le sous-groupe des patients avec mutation de l'exon 11. Le profil de tolérance était en faveur du masitinib avec moins d'effets secondaires sévères lié au traitement (17 vs 52 %) et moins d'arrêts prématurés liés au traitement pour toxicité (0 vs 9.5 %).

L'histoire du masitinib se poursuit donc bien... une étude de phase III va démarrer prochainement : masitinib versus sunitinib en 2<sup>ème</sup> ligne des GIST : à suivre...

### Étude GRID : une 3<sup>ème</sup> ligne efficace dans les GIST

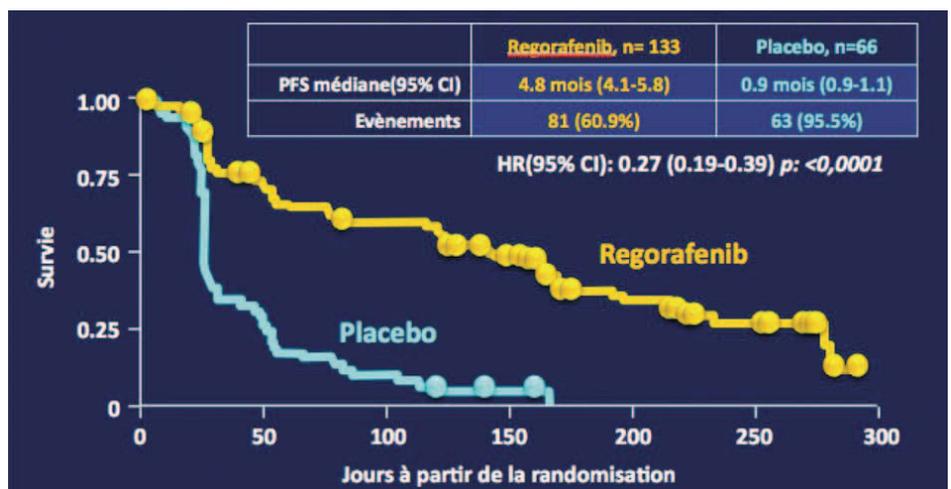
Après échec de l'imatinib et du sunitinib il n'existe de traitement de 3<sup>ème</sup> ligne standard ; le sorafenib a montré une certaine efficacité dans des études non comparatives... le champ reste donc ouvert pour de nouveaux TKI.

Le regorafenib, qui vient de faire une entrée remarquable dans le cancer colorectal avec l'étude CORRECT, a fait l'objet d'une étude de phase 3 internationale contre placebo en 3<sup>ème</sup> ligne des GIST avancées après échec de l'imatinib et du sunitinib (# LBA 10008 Demetri et al).

Au total 199 malades ont été randomisés selon un ration 2 : 1 entre Regorafenib 160 mg/j 3 semaines sur 4 versus placebo (avec cross-over autorisé pour les patients progressant sous placebo). L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) ; il a été largement atteint. La SSP médiane a été de 4,8 mois dans le bras regorafenib vs 0,9 mois. Le taux de contrôle de la maladie était également supérieur dans le bras regorafenib (53 vs 9 %) ; tandis que la survie globale n'était pas améliorée mais 85 % des malades du bras placebo avaient reçu du regorafenib par cross-over.

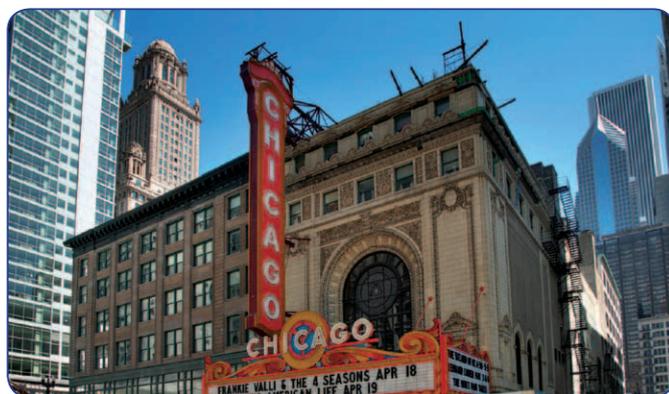
Les effets secondaires grade 3/4 les plus fréquents étaient : l'HTA (28 %), le syndrome main-pied (21 %) et la diarrhée (8 %) ... conformes aux ITK multi-cibles.

Cette étude convaincante, dans une indication dépourvue de traitement standard jusqu'à présent, ouvre la voie au regorafenib en 3<sup>ème</sup> ligne des GIST et aura sûrement très rapidement un impact sur nos pratiques.





# ASCO 2012 CHICAGO



## Rédacteurs en chef :

R. Guimbaud, L. Dahan

## Comité de rédaction :

R. Faroux, R. Guimbaud,  
K. Le Malicot, A. Lièvre,  
J-M. Phelip, J. Taïeb, A. Zaanan.

## Coordination :

Cécile Girault

## Réalisation graphique :

Atelier Isatis

## Date de parution :

Août 2012

## ISSN :

En cours

## ASCO 2013



Meeting Dates : May 31 - June 4, 2013

Exhibit Dates : June 1-3, 2013

Mc Cormick Place | Chicago, Illinois