

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

19^e colloque 2019

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :
comment les intégrer ?**

Tumeurs neuroendocrines

Tamara Matysiak-Budnik

Hépatogastroentérologie & Oncologie Digestive,
Institut des Maladies de l'Appareil Digestif,
UMR INSERM 1235, Hôtel Dieu, CHU de Nantes, Nantes, France

Abstract

Les tumeurs neuroendocrines (TNEs) sont des tumeurs rares, souvent d'évolution lente, caractérisées par une forte expression des récepteurs à la somatostatine. Deux voies de signalisation intracellulaire sont anormalement actives dans les TNEs : la voie de la cible fonctionnelle de la rapamycine (mTOR) et la voie angiogénique. Ainsi, un inhibiteur de mTOR, l'évérolimus, en monothérapie ou en association avec un analogue de la somatostatine, améliore significativement la survie sans progression de patients porteurs de TNEs digestives et extra-digestives bien différenciées, non résécables, en progression. Le sunitinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) améliore significativement la survie sans progression des patients atteints de TNEs pancréatiques bien différenciées, en progression, et non résécables. Des résultats encourageants ont été obtenus avec d'autres TKI (sorafénib, pazopanib) et avec l'anticorps anti-VEGF bévacizumab. D'autres TKIs (nintédanib, cabozantinib, lenvatinib) sont en cours d'évaluation. Associer un anti-angiogénique avec un inhibiteur de mTOR semble également une piste thérapeutique prometteuse pour les patients porteurs de TNEs.

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES ET TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES TUMEURS NEUROENDOCRINES

Les tumeurs neuroendocrines (TNEs) sont des tumeurs rares, souvent d'évolution lente, développées à partir des cellules neuroendocrines dispersées dans différents organes, comme par exemple le tube digestif ou le pancréas. Ces tumeurs sont très hétérogènes sur le plan clinique et sur le plan biologique ; elles peuvent être peu ou bien différenciées et présentent différents degrés de prolifération cellulaire (grades 1, 2, 3). Certaines TNEs fonctionnelles produisent et sécrètent des peptides et des neuroamines actifs, si bien que ces tumeurs peuvent être associées à différents symptômes fonctionnels. Les TNEs sont caractérisées par une forte expression des récepteurs à la somatostatine qui sont impliqués dans la modulation de la prolifération cellulaire et de la sécrétion hormonale. Ainsi, des analogues de la somatostatine (octréotide, lanréotide, pasiréotide) sont souvent utilisés comme première ligne de traitement des TNEs avancées. D'autres approches thérapeutiques, comme les chimiothérapies cytotoxiques et la radiothérapie interne vectorisée, peuvent être utilisées, de même que des thérapies ciblées qui vont être présentées dans cet article. Tous les patients porteurs de TNEs ne répondent pas de la même façon aux traitements. De manière générale, dans le domaine des TNEs digestives, on distingue deux types de tumeurs : les tumeurs intestinales et les tumeurs pancréatiques.

POURQUOI LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LES TUMEURS NEUROENDOCRINES ?

Des études récentes ont montré une hyperactivation de différentes voies de signalisation intracellulaire dans les TNEs, permettant ainsi de développer des thérapies ciblées pour les patients porteurs de ces tumeurs. Deux voies ont particulièrement été étudiées. La première est la voie de la cible fonctionnelle de la rapamycine (mTOR, pour "mammalian Target Of Rapamycin"), qui est impliquée dans des processus régulateurs très importants de la carcinogénèse comme la régulation du métabolisme, de la survie, de la prolifération et de la motilité cellulaires^[1] (**Figure 1**). L'activation de la voie mTOR ayant été associée à l'agressivité tumorale, des thérapies ciblées au moyen d'inhibiteurs de cette voie de signalisation ont été développées ; l'évérolimus est le chef de file de ces thérapies. La deuxième voie impliquée est celle de l'angiogénèse^[2] (**Figure 2**). Les TNEs sont connues pour leur importante vascularisation et présentent une surexpression de différents marqueurs d'angiogénèse, comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et son récepteur (VEGFR), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et son récepteur (PDGFR), ou le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR). L'inhibition de l'angiogénèse apparaît comme une bonne stratégie thérapeutique pour les patients atteints de TNEs. Deux approches ont été testées :

- (i) l'inhibition des différents récepteurs de tyrosine kinase (VEGFR, PDGFR, FGFR, KIT, RET...) en utilisant des inhibiteurs oraux des tyrosine kinases (TKI, pour *tyrosine kinase inhibitors*) - qui bloquent différents éléments de la cascade intracellulaire ;
- (ii) le ciblage de molécules extracellulaires comme le VEGF en utilisant des anticorps monoclonaux anti-VEGF (par ex. le bévécizumab).

En général, on considère que ces deux voies de signalisation cellulaire sont plus actives dans les TNEs pancréatiques que dans les TNEs du tube digestif.

Figure 1. La voie de signalisation mTOR

La voie de signalisation mTOR joue un rôle important dans la médiation des signaux des facteurs de croissance qui stimulent la croissance et la prolifération des cellules et régulent l'angiogenèse et le métabolisme cellulaire.

Les flèches indiquent un effet « activateur » ; les barres indiquent un effet « inhibiteur ».

D'après la référence [1] Chan and Kulke (2014), avec permission.

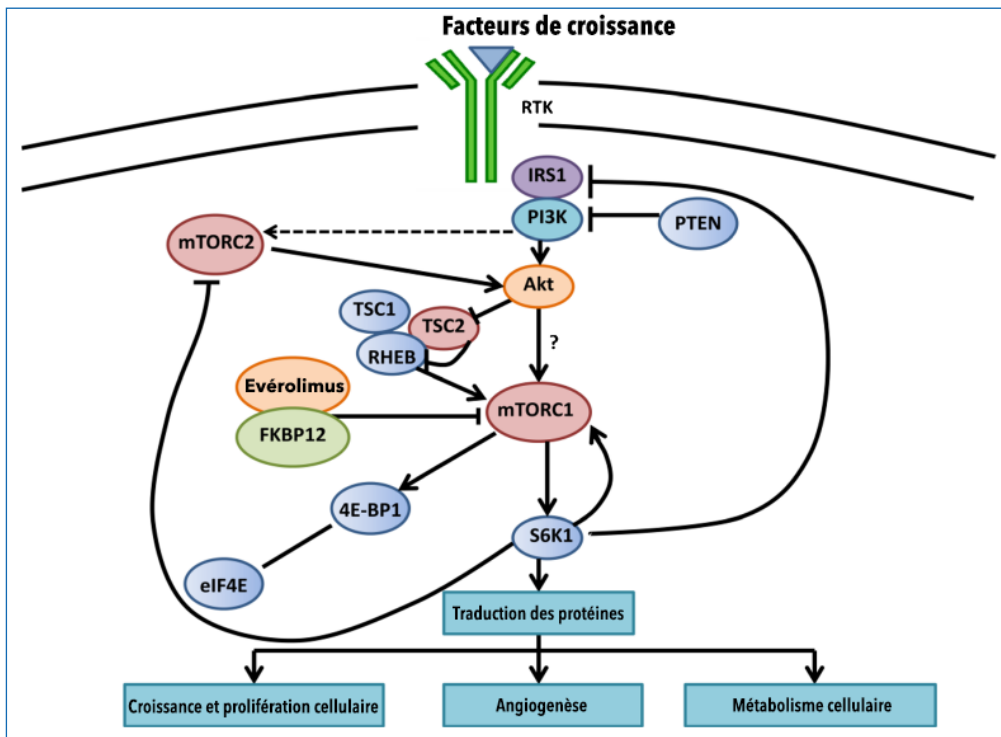
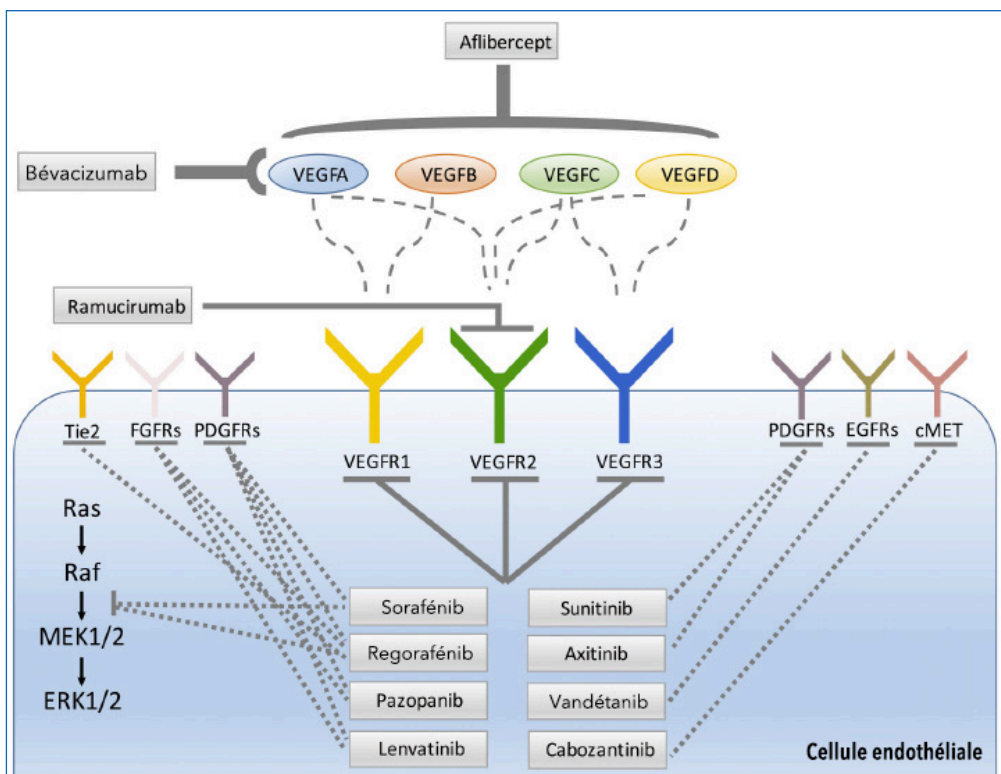


Figure 2. La voie de l'angiogenèse

Principales cibles moléculaires des médicaments anti-angiogéniques approuvés pour le traitement des cancers.

D'après la référence [2] Comunanza and Bussolino (2017), avec permission.



TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES

Le sunitinib (Sutent[®]) est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinases (anti-VEGFR1,2,3/PDGFR/c-KIT) qui a un effet antiprolifératif anti-angiogénique. Dans les TNEs, le sunitinib est le seul TKI dont l'efficacité a été démontrée lors d'une étude internationale randomisée de phase III versus placebo chez des patients présentant des TNEs pancréatiques bien différenciées, en progression.^[3] L'analyse intermédiaire de cette étude a montré une amélioration significative de la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) dans le groupe de 86 patients traités par sunitinib 37,5 mg/j (11,4 mois) par rapport aux 85 patients du groupe placebo (5,5 mois). Les résultats en survie globale étaient plus mitigés mais les décès étaient plus nombreux dans le groupe placebo (n = 21) que dans le groupe sunitinib (n = 9). La réponse objective était assez intéressante (9 %).^[3] Ces résultats ont permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du sunitinib en 2011 pour « le traitement des TNEs d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), en progression, chez l'adulte ». Il s'agissait de la première thérapie ciblée dans cette indication des TNEs rares. Aujourd'hui, d'autres thérapies ciblées anti-angiogéniques (cabozantinib, lenvatinib, pazopanib, sorafénib, nintédanib) sont en cours d'évaluation ou ont été testés lors d'études de phase II chez des patients porteurs de TNEs pancréatiques ou intestinales et ont donné des résultats encourageants.^[4]

Plus récemment, l'étude de phase II ouverte BETTER a permis de tester l'effet d'un traitement anti-angiogénique anti-VEGF1 avec un anticorps monoclonal, le bévacizumab (Avastin[®]) chez des patients porteurs de TNEs métastatiques bien différenciées en progression. Deux cohortes de patients ont été examinées : 49 patients atteints de TNEs intestinales et 34 patients porteurs de TNEs pancréatiques. Les patients porteurs de TNEs intestinales étaient traités par une association capécitabine + bévacizumab; les patients atteints de TNEs pancréatiques étaient traités par une association LV-5FU + streptozotocine + bévacizumab. Les résultats ont montré dans les deux groupes une PFS de plus de 23 mois et une survie à deux ans de 85 % ou plus.^[5, 6] La suite de cette étude, BETTER 2, est en cours, et teste d'autres approches thérapeutiques.

LES INHIBITEURS DE mTOR

L'efficacité clinique de l'évérolimus (Affinitor[®]) a été évaluée dans la série des études RADIANT, comprenant une étude de phase II et trois études de phase III. Dans ces études, l'évérolimus a été utilisé soit en monothérapie soit en association avec un analogue de la somatostatine, l'octréotide, chez des patients atteints de TNEs digestives et extra-digestives. L'étude RADIANT 2 était une étude randomisée de phase III chez 429 patients atteints de tumeurs carcinoïdes fonctionnelles de l'intestin grêle et traités soit par l'association évérolimus + octréotide LAR (long-acting release) soit par placebo + octréotide LAR. L'étude RADIANT 3 était une étude randomisée de phase III chez 410 patients atteints de TNEs pancréatiques recevant soit de l'évérolimus soit un placebo. Ces deux études ont montré une amélioration significative de la PFS dans les groupes traités par évérolimus par rapport aux groupes témoins (16,4 versus 11,3 mois dans l'étude RADIANT 2 et 11,0 versus 4,6 mois dans l'étude RADIANT 3).^[7, 8] Par la suite, l'étude randomisée de phase III RADIANT 4 a évalué l'efficacité de l'évérolimus (10 mg/j, n = 205) contre placebo (n = 97) chez des patients porteurs de TNEs avancées, bien différenciées, digestives ou pulmonaires, de grade 1/2, en progression. Des résultats très encourageants ont été obtenus avec une augmentation significative de la PFS des patients traités par l'évérolimus (11,0 mois versus 3,9 mois dans le groupe placebo) et une survie globale qui tend à être meilleure.^[9] Les résultats de ces études ont permis à l'évérolimus d'obtenir l'AMM en 2017 pour le « traitement de TNEs d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte ».

ASSOCIER ANTI-ANGIOGÉNIQUE ET INHIBITEUR DE mTOR

Deux études ont testé l'association de l'évérolimus ou du temsirolimus (dont le mécanisme d'action est très proche de l'évérolimus) avec le bévacizumab. Une étude américaine de phase II, comportant un seul bras de 58 patients porteurs de TNEs pancréatiques bien différenciées en progression et recevant temsirolimus + bévacizumab, a montré l'intérêt de cette association, avec une PFS de 13,2 mois et un taux de réponse objective de 41 %, ce qui n'est pas fréquent dans les TNEs.^[10] Une deuxième étude de phase II a testé l'association évérolimus + bévacizumab versus évérolimus en monothérapie chez 150 patients atteints de TNEs pancréatiques bien différenciées, en progression. Les résultats ont montré une meilleure PFS dans le groupe évérolimus + bévacizumab que dans le groupe évérolimus en monothérapie (16,7 versus 14 mois) et un taux significativement plus élevé de réponse objective (31 % versus 12 %).^[11] Ces résultats indiquent que l'association d'un anti-angiogénique avec un inhibiteur de mTOR est une piste thérapeutique prometteuse pour les patients porteurs de TNEs.

CONCLUSION

En résumé, l'étude des voies de signalisation intracellulaire dans les TNEs a permis de développer des thérapies ciblées qui ont fait preuve de leur efficacité dans les études randomisées. Leur meilleur schéma d'administration (monothérapie ou association), ainsi que leur place dans l'algorithme thérapeutique, restent encore à définir. Le Thesaurus National de Cancérologie Digestive indique que, parmi les différentes stratégies thérapeutiques des TNEs, les thérapies ciblées peuvent être utilisées en 1^{ère} et 2^{ème} ligne pour les TNEs duodéno-pancréatiques, et que l'évérolimus est un traitement de référence pour les TNEs non pancréatiques.^[12]

Les futurs progrès thérapeutiques pour les patients atteints de TNEs passeront par une connaissance plus approfondie (i) des facteurs prédictifs des réponses aux traitements, (ii) des mécanismes de résistance secondaire, (iii) des différences d'expression en fonction de la localisation.

RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] Chan J, Kulke M. Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors. Curr Treat Options Oncol 2014;15:365-79.
- [2] Comunanza V, Bussolino F. Therapy for Cancer: Strategy of Combining Anti-Angiogenic and Target Therapies. Front Cell Dev Biol 2017;5:101.
- [3] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364:501-13.
- [4] Pozas J, San RM, Alonso-Gordoa T, Pozas M, Caracuel L, Carrato A et al. Targeting Angiogenesis in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Resistance Mechanisms. Int J Mol Sci 2019;20.
- [5] Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepere C, Dromain C et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. Eur J Cancer 2014;50:3098-106.
- [6] Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz JE, Ruszniewski P, Dominguez-Tinajero S et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. Eur J Cancer 2014;50:3107-15.
- [7] Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2011;378:2005-12.
- [8] Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van CE et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364:514-23.

- [9] Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968-77.
- [10] Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D, Moore MJ, Strosberg J, Kaubisch A et al. Multicenter Phase II Trial of Temsirolimus and Bevacizumab in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:1551-6.
- [11] Kulke M, Niedzwiecki D, Foster NR, Fruth B, Kunz PL, Kennecke HF et al. Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):4005. Abstract.
- [12] Cadiot G, Baudin E, Coriat R, Couvelard A, de Mestier L, Dromain C et al. Tumeurs neuroendocrines. In. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. SNFGE: Paris, France. 2017.
-