

## VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

### **Efficacité du Lenvatinib dans le traitement des patients atteints de TNE digestives avancées et progressives.**

- [Capdevila J et al. Lenvatinib in Patients With Advanced Grade 1/2 Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Results of the Phase II TALENT Trial \(GETNE1509\). JCO 2021;39:2304–12.](#)

#### **Commenté par Ophélie De Rycke, CHU Beaujon (Clichy)**

Malgré l'arsenal thérapeutique actuel, la résistance aux traitements des TNE digestives avancées reste un challenge important. Les chimiothérapies permettent d'obtenir des taux de réponse objective (RO) plus importants dans les TNE pancréatiques (TNEp), avec environ 30-50% pour les régimes à base d'alkylants (SSP médiane environ 15-20 mois) [1] et jusqu'à 56% pour l'association 5FU-streptozotocine-bévacizumab (SSP médiane 24 mois) [2] ; et environ 25-30% pour les régimes à base d'oxaliplatine (SSP médiane environ 7-15 mois) [3]. A l'inverse, l'efficacité de la chimiothérapie est moindre dans les TNE gastro-intestinales (TNEgi), moins chimio sensibles.

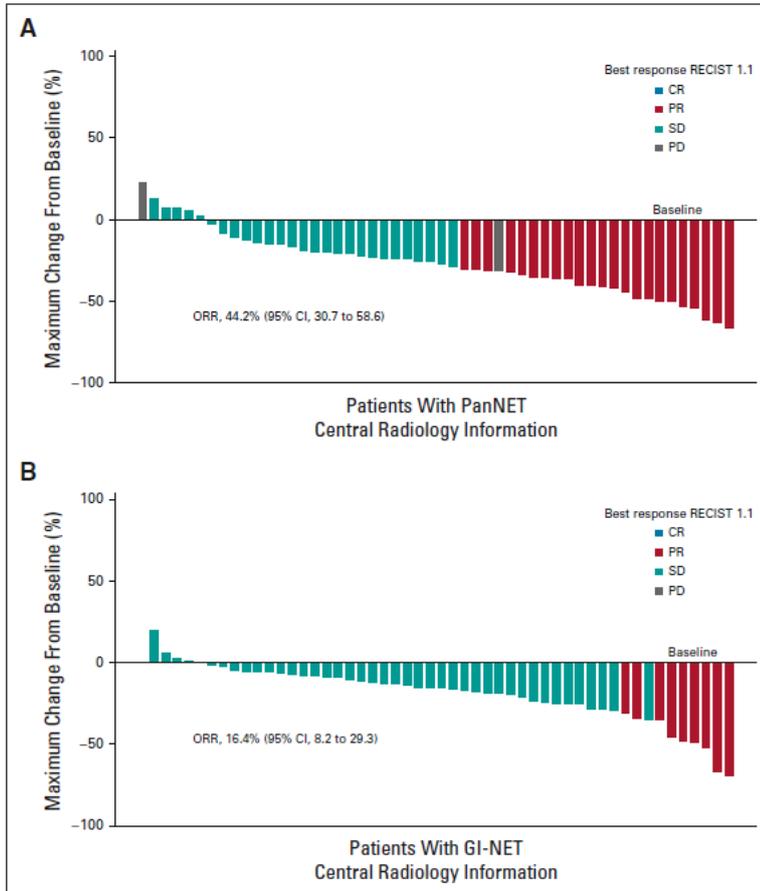
Les thérapies ciblées actuellement disponibles (inhibiteurs multi-kinases, inhibiteurs de mTOR) chez ces patients peuvent prolonger la survie sans progression (SSP), avec des médianes d'environ 11 mois avec l'évérolimus dans les TNEp [4] et TNEgi/pulmonaires [5], et le sunitinib dans les TNEp [6]. Néanmoins, ces thérapies ciblées ont une capacité limitée à diminuer la taille tumorale, avec des taux de réponse objective inférieurs à 10% dans ces études de phase III. La voie de l'angiogénèse est fortement impliquée dans le développement et la progression des TNE digestives. L'étude TALENT a évalué l'efficacité du lenvatinib, un inhibiteur de plusieurs récepteur à activité tyrosine kinase (VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR $\alpha$ - $\beta$ , cKit), chez des patients ayant des TNE digestives G1/G2 avancées et progressives [7].

Cette étude de phase II internationale a inclus 111 patients atteints d'une TNE avancée d'origine pancréatique (n=55) ou gastro-intestinale (n=56), de grade G1/G2 et progressive. Le lenvatinib était administré par voie orale en monothérapie à la dose de 24 mg par jour jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Le critère principal de jugement était le taux de RO selon RECIST, relu en centralisé (jugé cliniquement pertinent si  $\geq 25\%$ , hypothèse nulle  $< 10\%$ ), et les principaux critères secondaires étaient la SSP et la tolérance.

Environ 33%, 69% et 29% des patients de la cohorte TNEp avaient été prétraités par respectivement chimiothérapie, évérolimus et sunitinib, contre aucun dans la cohorte des TNEgi (dont tous avaient reçu au préalable des analogues de la somatostatine). Le taux de RO était de 29,9%, dont 44,2% dans la cohorte des TNEp et 16,4% dans la cohorte des TNEgi. La durée médiane de réponse était de 21,5 mois. La médiane de SSP était de 15,7 mois dans la population globale, 15,6 mois dans la cohorte TNEp et 15,7 mois dans la cohorte TNEgi. Plus de 90% des patients ont eu une réduction de dose ou une interruption temporaire de traitement et 16 patients (14%) ont arrêté définitivement le traitement

pour toxicité. La dose médiane reçue de lenvatinib était de 20 mg. Les effets indésirables sévères de grade 3/4 les plus fréquents étaient l’hypertension (23%), l’asthénie (14%) et la diarrhée (11%).

Le lenvatinib semble donc être un traitement prometteur chez les patients ayant une TNE digestive avancée. Le taux de RO ( $\approx 30\%$ ) est le plus élevé rapporté à ce jour avec les thérapies ciblées dans cette



**FIG 1.** ORRs by primary tumor site: (A) panNETs; and (B) GI-NETs. CR, complete response; GI-NET, GI neuroendocrine tumor; ORR, overall response rate; panNET, pancreatic neuroendocrine tumor; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

population. Alors que celui-ci était plus faible dans les TNEgi ( $\approx 16\%$ ), ce résultat est proche du taux observé avec le  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (18%) [8]. A l’inverse, le taux de RO observé dans les TNEp (44%) était similaire voire supérieur à ceux observés avec les chimiothérapies. De plus, l’obtention d’une RO semblait être associée à une SSP prolongée. Les effets secondaires étaient ceux attendus, des informations complémentaires concernant la qualité de vie serait pertinente.

Bien sûr, l’interprétation de cette étude se heurte à l’absence de randomisation avec un groupe contrôle et à l’absence d’analyse multivariée. La détermination de la place du lenvatinib dans la stratégie thérapeutique doit être évaluée dans des études de phase III prenant compte les potentiels facteurs individuels d’efficacité, notamment la rapidité de progression, et les types de traitements préalables.

## Références

- [1] de Mestier L, Couvelard A, Blazevic A, Hentic O, de Herder WW, Rebours V, et al. Critical appraisal of MGMT in digestive NET treated with alkylating agents. *Endocr Relat Cancer* 2020;27:R391–405.
- [2] Ducreux M, Dahan L, Smith D, O’Toole D, Lepère 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.
- [3] Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, Radice D, Antonuzzo A, Ricci S, et al. Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. *Neuroendocrinology* 2016;103:806–14.
- [4] Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514–23.
- [5] 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.

- [6] Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* 2011;364:501–13.
- [7] Capdevila J, Fazio N, Lopez C, Teulé A, Valle JW, Tafuto S, et al. Lenvatinib in Patients With Advanced Grade 1/2 Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Results of the Phase II TALENT Trial (GETNE1509). *JCO* 2021;39:2304–12.
- [8] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35.