

# Actualités de la Littérature

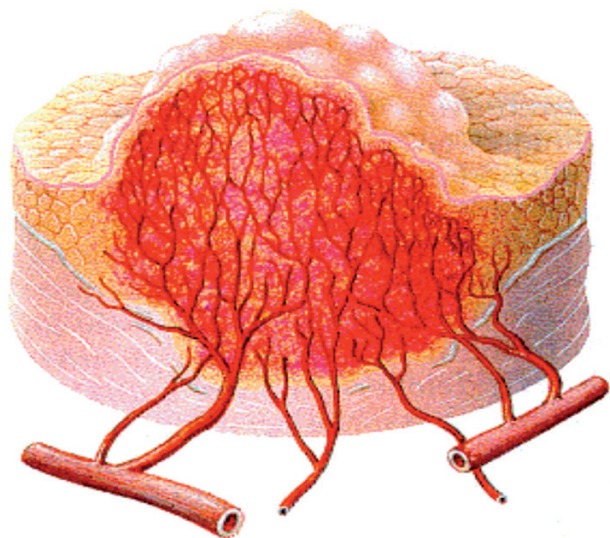
• • • • • • • • • •

Coordination : Gérard LLEDO (Lyon)

## Sommaire

---

- **Néoangiogenèse tumorale : les récepteurs de la FSH ouvrent des perspectives thérapeutiques**  
René LAMBERT
- **Dépistage du cancer colorectal : plus d'adénomes détectés, moins de cancers d'intervalle retrouvés !**  
Pascal ARTRU
- **Polypes festonnés ou dentelés : gare au cancer !**  
Bruno BUECHER
- **Polypose colorectale hyperplasique et risque de cancer colorectal chez les sujets porteurs et les apparentés au premier degré**  
Bruno BUECHER
- **L'arrêt du bevacizumab entraîne-t-il une accélération de la croissance tumorale en phase métastatique ?**  
Gérard LLEDO
- **Bevacizumab avant résection de métastases hépatiques d'origine colorectale : quel impact sur la survenue de complications postopératoires ?**  
Pascale MARIANI
- **« PRIME » au Panitumumab en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques sans mutation de KRAS**  
Gérard LLEDO
- **Panitumumab, en deuxième ligne aussi !**  
Gérard LLEDO
- **Radioembolisation hépatique : nouvelle option pour le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal ?**  
Astrid LIÈVRE
- **La coelioscopie dans les cancers du moyen et du bas rectum fait-elle aussi bien que la chirurgie ouverte après radiochimiothérapie néoadjuvante ?**  
Christophe MARIETTE
- **Réponse pathologique complète après radiochimiothérapie pour cancer du rectum : un avantage significatif !**  
Bruno BUECHER
- **Dissection sous-muqueuse endoscopique des tumeurs carcinoïdes du rectum**  
Bruno LANDI
- **Effet protecteur des AINS et des statines sur le risque de dégénérescence de l'œsophage de Barrett**  
Pascal ARTRU
- **Thérapies ciblées et cancers gastriques HER positifs : le tratuzumab (Herceptine®) enfonce le coin !**  
Astrid LIÈVRE
- **Cancer du pancréas métastatique : nouvel échec des biothérapies ! Deux essais négatifs évaluant le cétuximab et le bevacizumab**  
Laetitia DAHAN
- **Cholangiocarcinomes avancés : gemcitabine-cisplatine, le doublet gagnant au Japon aussi !**  
Bruno BUECHER
- **Cancers avancés de la vésicule biliaire : place au GEMOX !**  
Bruno BUECHER
- **BFR14 : une étude française phare dans les GIST avancées**  
Bruno LANDI
- **Le catumaxomab dans la prise en charge des ascites néoplasiques. Une thérapie ciblée en voie de détrôner la ponction d'ascite !**  
Géraldine PERKINS
- **Littérature en bref...**  
Astrid LIÈVRE



## Néoangiogenèse tumorale : les récepteurs de la FSH ouvrent des perspectives thérapeutiques

René Lambert (Lyon)

**L**es résultats d'une étude de biologie moléculaire conduite par une équipe française de l'INSERM à l'Hôpital Villejuif ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* en octobre 2010 [1]. Bien qu'il s'agisse d'un travail de recherche fondamentale, les résultats obtenus ont reçu un écho dans la grande Presse en France (*Le Figaro*) et en Suisse (*Le Temps*) en raison des perspectives ouvertes en cancérologie humaine.

**Matériels et méthodes :** L'équipe INSERM a purifié, à partir de cultures de cellules, des anticorps spécifiques contre le récepteur de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Ce récepteur est constitué par une protéine G transmembranaire qui se lie à l'hormone par son domaine externe, ce qui entraîne l'activation de voies de signalisation spécifiques intracellulaires.

- La spécificité des anticorps anti-FSH-Récepteurs a été vérifiée par des techniques d'immunoprécipitation de la FSH ou des techniques immunohistochimiques, au sein de préparations de cellules-cibles.
- La présence des anticorps dirigés contre la protéine G-récepteur de la FSH a été recherchée chez 1336 patients porteurs de 11 localisations tumorales, immédiatement après prélèvement chirurgical. Il s'agissait de tumeurs primitives de prostate, du sein, du côlon, du pancréas, de la vessie, du rein, du poumon, du foie, de l'estomac, du testicule ou de l'ovaire. Ces tumeurs étaient, dans 70 % des cas, de stade I ou II.
- Les examens histopathologiques sur pièces opératoires ont été complétés par une étude expérimentale conduite sur des souris chez lesquelles on avait implanté une tumeur de la prostate par xénogreffe.

**Résultats :** Les anticorps contre la protéine G-récepteur étaient absents dans les tissus sains à distance de la tumeur, ainsi qu'au centre de celle-ci. En revanche, la réaction immunohistochimique était positive à la périphérie des tumeurs ainsi que dans le tissu sain immédiatement voisin.

*In vivo*, chez les souris porteuses d'une xénogreffe de cancer prostatique, après injection intravasculaire d'un anticorps anti-protéine G-récepteur, couplé à l'or colloïdal, une analyse topographique précise en microscopie électronique a montré que les anticorps injectés se fixaient sur la membrane endothéliale des vaisseaux péri-tumoraux.

**Commentaire :** L'endothélium vasculaire péri-tumoral apparaît donc comme une cible potentielle de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La FSH sécrétée par l'antéhypophyse peut se fixer sur le récepteur transmembranaire des cellules-cibles. Ce récepteur appartient à la classe des protéines G. Dans les conditions normales, la FSH intervient dans la reproduction [2,3] avec deux cibles :

- chez la femme, les cellules granuleuses de l'ovaire pour assurer la maturation folliculaire ;
- chez l'homme, les cellules de Sertoli du testicule pour la spermatogenèse. La protéine G-récepteur est identifiable seulement sur ces 2 sites cibles.

La présence de ce récepteur transmembranaire à la FSH sur les cellules endothéliales du réseau vasculaire sur le front de l'invasion à la périphérie de tumeurs humaines issues de sites variés est tout à fait remarquable. Il est logique de l'associer à la néoangiogenèse et à la capacité de prolifération tumorale, probablement par l'intermédiaire du VEGF (facteur vasculaire de croissance endothéliale).

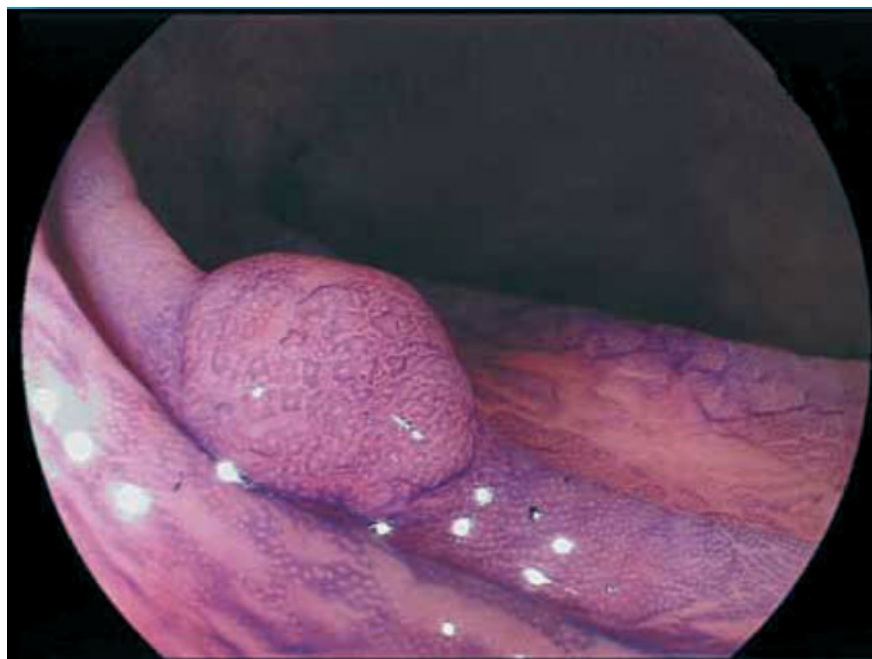
L'étude expérimentale conduite par la suite chez la souris confirme que des anticorps injectés dans le réseau vasculaire général et dirigés contre la protéine G-récepteur peuvent avoir comme cible la périphérie de la zone tumorale. Deux applications potentielles en cancérologie humaine sont alors suggérables :

1. Si une méthode d'imagerie est développée pour localiser le signal de la protéine, G récepteur de la FSH, chez l'homme il deviendra possible de localiser une tumeur même précoce et de petite taille et de définir son volume cible sur de très nombreux organes.
2. Les cellules de l'endothélium vasculaire à la périphérie de la tumeur pourraient éventuellement servir de cible sélective à des anticorps porteurs d'un agent toxique pour ces cellules, ou inhibant la protéine G-récepteur permettant alors d'inhiber la néoangiogenèse et le développement de la tumeur.

Bien entendu, il ne s'agit là que d'une ouverture séduisante sur des perspectives ouvertes et nous sommes encore très éloignés du résultat clinique. Si un agent toxique est couplé à l'anticorps, encore faut-il éviter son impact sur les cibles normales testiculaires et ovariennes du récepteur G- transmembranaire.

### ► Références

- [1] Radu A, Pichon C, Camparo P, et al. Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *New Engl J.Med* 2010;363:1620-30.
- [2] Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev* 2001;22:764-86.
- [3] Macklon NS, Fauser BC. Follicle development during the normal menstrual cycle. *Maturitas* 1998;30:181-8.



## Dépistage du cancer colorectal : plus d'adénomes détectés, moins de cancers d'intervalle retrouvés !

Pascal Artru (Lyon)

Plusieurs critères de qualité ont été proposés pour les coloscopies réalisées dans le cadre du dépistage du cancer colorectal (CCR) : taux de coloscopie complète (bas-fond cæcal exploré), taux d'adénomes détectés ou, récemment, temps d'examen du côlon au retrait du tube [1]. Toutefois, ces critères n'ont pas été validés dans des études prospectives. Une étude polonaise a évalué les deux premiers de ces critères dans le cadre d'une campagne prospective de dépistage [2].

**Patients et méthodes :** Les patients étaient inclus dans le programme national de dépistage du CCR en Pologne entre octobre 2000 et décembre 2004. Il s'agissait de patients âgés de 40 à 66 ans et à risque standard pour le CCR.

Ont été retenus pour l'étude, les patients chez lesquels la coloscopie de dépistage était réalisée dans de bonnes conditions de préparation, sans CCR découvert et avec exérèse de tous les polypes. Les patients dont les endoscopistes avaient pratiqué moins de 30 examens durant l'étude étaient exclus.

Les cancers d'intervalle étaient définis comme les cas de CCR découverts grâce à l'analyse des registres de cancers nationaux et régionaux, et survenus avant la date prévue de re-convocation pour la prochaine coloscopie selon les recommandations américaines. Cette analyse a été menée de janvier 2000 à décembre 2008.

**Résultats :** Sur les 50 148 sujets inclus dans le programme polonais, 10,2 % ont été exclus (7,8 % pour défaut de préparation ; 0,8 % pour découverte de CCR). Les 45 026 sujets restants ont été suivis dans les registres durant une médiane de 52,1 mois. Il s'agissait de femmes dans 65 % des cas, d'âge moyen 55 ans et les coloscopies n'étaient réalisées sous anesthésie IV que dans 30 % des cas.

Au total, sur un suivi de 188 788 personnes-année, 42 cas de CCR d'intervalle ont été détectés. Aucun antécédent de CCR n'était retrouvé chez 83 % d'entre eux et, dans 93 % des cas, aucun polype n'avait été découvert à la coloscopie de screening. Dans un seul cas (2,4 %), le CCR pouvait être relié à une polypectomie incomplète initialement.

Le taux médian de découverte d'adénomes fut de 12,2 % et le taux de coloscopie complète de 93,8 %. En analyse multivariée de Cox, seuls deux facteurs étaient associés avec le risque de CCR d'intervalle : le taux de détection d'adénome ( $p = 0,008$ ) et l'âge du patient ( $p = 0,005$ ).

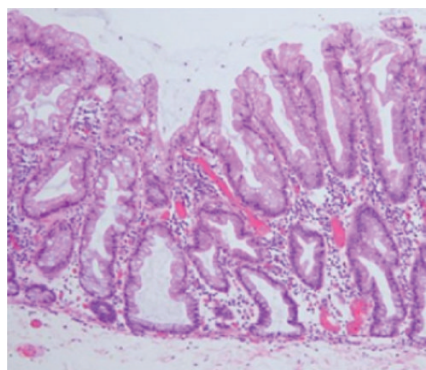
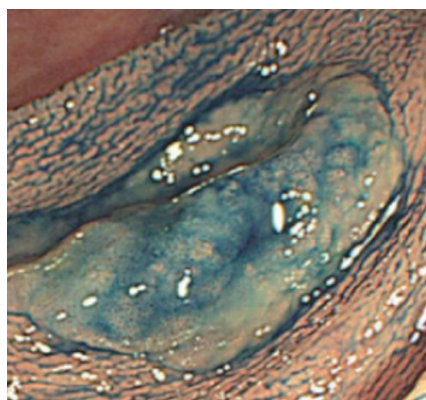
**Commentaires :** Plusieurs critiques peuvent être formulées sur le manque de données de l'étude : données basées sur simple rapport de l'endoscopiste (pas de photo du bas-fond cæcal demandée), pas de mesure du temps de descente, pas d'étude approfondie et en particulier biologique du profil des CCR d'intervalle... Cependant, elle suggère fortement qu'un taux de détection de 20 % d'adénomes est souhaitable chez les endoscopistes dans le cadre du dépistage du CCR... Ce taux n'était obtenu que chez moins de 2 praticiens sur 10 ! Il peut servir facilement à chacun pour une autoévaluation en attendant des recommandations officielles...

### ► Références

[1] Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006;355:2533-41.

[2] Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-803.

Taux de détection d'adénomes	< 11 %	11-14,9 %	15-19,9 %	≥ 20 %
Nombre de coloscopistes	43 %	24,7 %	18,3 %	14 %
Nombre de CCR d'intervalle (/100 000 personnes-année)	33,6	22,1	25,5	2,4



Risque de cancer colorectal associé aux polypes festonnés de grande taille (polypes hyperplasiques et adénomes festonnés)

Les polypes festonnés ou dentelés (serrated polyps) ont pour caractéristique architecturale commune un aspect branché ou festonné de la lumière des glandes. Ils comprennent différents types histologiques : polypes hyperplasiques ; adénomes festonnés sessiles ; adénomes festonnés classiques ; et polypes composites [1]. Contrairement aux adénomes festonnés classiques, les adénomes festonnés sessiles ne présentent généralement pas de lésions dysplasiques. Ils posent un problème de diagnostic différentiel avec les polypes hyperplasiques dont ils se distinguent par certaines caractéristiques morphologiques subtiles : aspect festonné se prolongeant jusque vers la base des cryptes ; extension du compartiment de prolifération vers la surface ; parfois anomalies nucléaires. **Contrairement aux petits polypes hyperplasiques du rectosigmoïde, il est actuellement acquis que certains polypes festonnés (en particulier les polypes festonnés de grande taille et/ou de localisation colique proximale) sont des lésions précancéreuses** [2] et il a été suggéré qu'ils pourraient être un marqueur de risque accru de cancer colorectal synchrone ou métachrone [3].

## Polypes festonnés ou dentelés : gare au cancer !

Bruno Buecher (Institut Curie, Paris)

Les résultats de deux études importantes ont été récemment publiés dans un même numéro de la revue *Gastroenterology*. Ils apportent des informations complémentaires relatives au risque de cancers associé à ces lésions.

*L'étude japonaise de Hiraoka* a porté sur les résultats de coloscopies réalisées entre juin 2005 et mai 2008 chez 10 199 patients (5 257 hommes et 4 942 femmes) dans le Centre Hospitalier Universitaire d'Okayama et dans 14 centres affiliés [4]. L'âge moyen des patients inclus était de 58,9 ans. Les principales indications des coloscopies étaient les suivantes : saignement occulte dans les selles (41,5 % des cas) ; troubles fonctionnels digestifs (20,6 % des cas) ; et rectorragies (13,2 % des cas). Les paramètres suivants étaient systématiquement colligés : taille, localisation et type histologique des polypes ou des cancers. Les définitions suivantes étaient précisées :

- le terme de « néoplasies avancées » était utilisé pour rassembler les cancers et les adénomes de taille d'au moins 10 mm et/ou d'architecture tubulovilleuse ou villose exclusive

et/ou associés à des lésions de dysplasie de haut grade ;

- le terme de « polype festonné de grande taille » pour désigner les polypes hyperplasiques, les adénomes festonnés sessiles et les adénomes festonnés « classiques » de taille supérieure ou égale à 10 mm.

### Résultats :

- Des polypes festonnés de grande taille étaient identifiés chez 140 patients ; un cancer colorectal chez 708 patients ; des lésions néoplasiques avancées chez 1 573 patients, soit respectivement 1,4 %, 6,9 % et 15,4 % de l'effectif.
- En analyse multivariée, la présence de polype(s) festonné(s) de grande taille correspondait à un facteur de risque indépendant de lésion(s) néoplasique(s) avancée(s) synchrone(s) [RR = 4,01 ; IC 95 % : 2,83-5,69] ; et de cancer colorectal [RR = 3,34 ; IC 95 % : 2,16-5,03].
- L'augmentation du risque de cancer et de lésions néoplasiques avancées était plus marquée pour les lésions coliques proximales (localisées en amont de l'angle gauche) que pour les lésions distales (Tableau 1).

Tableau 1. Risque relatif de lésions néoplasiques colorectales avancées et de cancer colorectal synchrone associé à la présence de polypes festonnés de grande taille (polypes hyperplasiques ; adénomes festonnés sessiles ou adénomes festonnés « classiques » de taille  $\geq$  10 mm) (Hiraoka *et al.* [4])

	Toute localisation	Localisation distale <sup>1</sup>	Localisation colique proximale <sup>2</sup>
Lésion néoplasique avancée <sup>3</sup>	4,01 (2,83-5,69)	2,96 (2,01-4,29)	3,63 (2,29-5,55)
Cancer	3,34 (2,16-5,03)	2,23 (1,28-3,68)	4,79 (2,54-8,42)

1 : en aval de l'angle colique gauche ; 2 : en amont de l'angle colique gauche ; 3 : Adénome de taille  $\geq$  10 mm et/ou d'architecture tubulovilleuse ou villose exclusive et/ou avec lésions de dysplasie de haut grade et cancer. Analyse multivariée prenant en compte les paramètres suivants : âge ; sexe ; nombre de polypes non avancés ; présence d'adénomes de taille  $\geq$  10 mm (pour le RR de cancer colorectal) et la présence de polypes festonnés de taille  $\geq$  10 mm. Classe de référence = absence de polype festonné de grande taille.

**Tableau 2. Risque relatif de lésions néoplasiques colorectales avancées et d'adénomes non avancés multiples (n ≥ 3) associé à la présence d'un polype festonné non dysplasique (PFND ; polype hyperplasique ou adénome festonné sessile) proximal ou de grande taille (Schreiner *et al.* [5])**

	Adénome avancé <sup>1</sup>	≥ 3 adénomes non avancés
PFND de localisation colique proximale <sup>2</sup>	4,01 (2,83-5,69)	2,96 (2,01-4,29)
PFND de taille ≥ 10 mm	3,34 (2,16-5,03)	2,23 (1,28-3,68)

1 : Adénome de taille ≥ 10 mm et/ou d'architecture tubulovilleuse ou villose exclusive et/ou avec lésions de dysplasie de haut grade.

2 : en amont de l'angle colique gauche.

PFND = Polype Festonné Non Dysplasique.

- L'augmentation du risque de cancer et de lésions néoplasiques avancées synchrones était observée pour les différents types de polypes festonnés de grande taille. Cependant, alors que les polypes festonnés de grande taille de localisation distale et /ou de type sessile ou légèrement surélevé (types Is et IIa de la classification de Paris) étaient associés à une majoration du risque de lésions néoplasiques avancées et de cancers de localisation distale ou proximale, les polypes festonnés de grande taille de localisation colique proximale et/ou de type « protrusif » (types Ip et Isp de la classification de Paris) étaient associés principalement à une majoration du risque de lésions néoplasiques de localisation colique proximale.
- Un âge ≥ 65 ans, le sexe masculin et l'existence de ≥ 4 petits polypes, adénomato-tubuleux correspondaient également à des facteurs de risque indépendants de lésions néoplasiques avancées et de cancer colorectal.

**Le travail rapporté par Schreiner *et al.*** est basé sur l'évaluation du résultat des coloscopies réalisées entre février 1994 et janvier 1997 chez 3121 sujets asymptomatiques âgés de 50 à 75 ans dans le cadre de la *Veteran's Affairs Cooperative Study* [5]. Les résultats des coloscopies réalisées au cours des 5,5 ans suivant la coloscopie initiale chez les différents patients inclus ont également été examinés. Comparativement à l'étude de Hiraoka, la signification des seuls « polypes festonnés non dysplasiques » (polypes hyperplasiques et adénomes festonnés sessiles) était évaluée (à l'exclusion des adénomes

festonnés « classiques »). Une réévaluation histologique centralisée était par ailleurs réalisée pour les différents polypes.

Au total, au moins un polype festonné non dysplasique (PFND) était identifié chez 801 patients (soit 25,7 % de l'effectif) lors de la coloscopie initiale ; ≥ 1 PFND de localisation colique proximale chez 248 patients (soit 7,9 % de l'effectif) ; ≥ 1 PFND de taille ≥ 10 mm chez 44 patients (soit 1,4 % de l'effectif). Vingt-cinq (25) des PFND de taille ≥ 10 mm étaient de localisation colique proximale.

La présence d'au moins 1 PFND de localisation proximale et/ou d'au moins 1 PFND de taille ≥ 10 mm était associée à une augmentation significative du risque de lésion néoplasique colorectale avancée synchrone. La présence d'au moins 1 PFND de localisation proximale était également associée à une augmentation significative de la probabilité d'identification de ≥ 3 petits polypes adénomateux tubuleux (non avancés) synchrones (Tableau 2).

Au cours des 5,5 ans suivant la première coloscopie, au moins une nouvelle coloscopie était réalisée chez 1371 patients inclus dont 283 avaient au moins 1 lésion néoplasique avancée à la coloscopie initiale. Le risque de lésion(s) néoplasique(s) avancée(s) métachrone(s) était significativement plus élevé chez les 38 patients de ce groupe ayant également au moins un PFND de localisation colique proximale lors de la coloscopie initiale : OR = 2,25 (IC 95 % : 1,02-4,96).

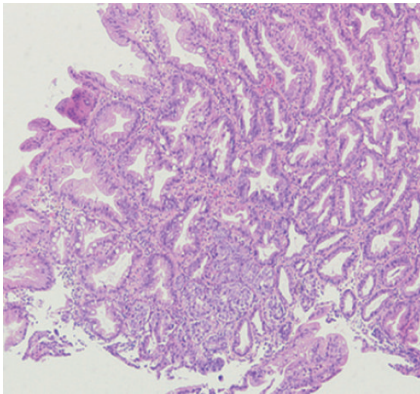
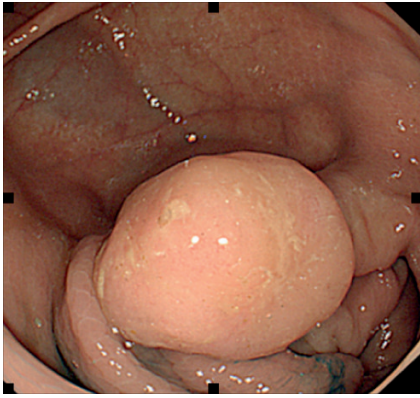
**La prise en compte des résultats de ces deux études (de même que ceux de**

l'étude antérieure de Li *et al.*) permet finalement de conclure que l'identification de polypes festonnés de grande taille (en particulier de localisation colique proximale) est associée à une majoration du risque de lésion néoplasique colorectale avancée synchrone et probablement métachrone. Ceci souligne la nécessité d'une exploration coloscopique minutieuse à la recherche de lésion(s) synchrone(s) et justifie probablement la mise en place d'un dépistage coloscopique ultérieur. Ainsi, JP Terdiman et KR McQuaid suggèrent la réalisation d'une coloscopie de dépistage à 3 ans après exérèse de tout polype festonné dysplasique (adénome festonné « classique » ou polype composite) ou d'un polype festonné « non dysplasique » (polype hyperplasique ou adénome festonné sessile) de localisation colique proximale (en amont de l'angle colique gauche) et/ou de grande taille (≥ 10 mm) [6].

**Message à retenir :** Les polypes festonnés de grande taille (polypes hyperplasiques et adénomes festonnés) sont associés à une majoration du risque de cancer colorectal et lésions néoplasiques « avancées » synchrones et métachrones. Leur identification justifie la mise en place d'un dépistage systématique par coloscopie.

## ► Références

- [1] Torlacovic E, Skovland E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65-81.
- [2] Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138:2088-100.
- [3] Li D, Jin C, McCulloch C, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2009;104:695-702.
- [4] Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;139:1503-10.
- [5] Schreiner M, Weiss DG, Lieberman DA, et al. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* 2010;139:1497-502.
- [6] Terdiman JP, McQuaid KR. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. *Gastroenterology* 2010;139:1444-64.



Risque de cancer colorectal associé à la polyposse hyperplasique et chez les apparentés au premier degré d'individus atteints. Des données nouvelles issues de 2 études rétrospectives hollandaises

La polyposse hyperplasique est caractérisée par l'existence de polypes hyperplasiques multiples et/ou de grande taille et de localisation colique proximale. Les critères diagnostiques établis de façon arbitraire par l'OMS sont les suivants :

- patient porteur d'au moins 5 polypes hyperplasiques localisés en amont du côlon sigmoïde avec une taille d'au moins 10 mm pour au moins 2 d'entre eux ou ;
- patient porteur d'au moins 30 polypes hyperplasiques ou ;
- patient porteur de polypes hyperplasiques localisés en amont du côlon sigmoïde et apparenté au 1<sup>er</sup> degré d'un individu atteint de polyposse hyperplasique [1].

Les polypes hyperplasiques survenant dans ce contexte sont fréquemment associés à d'autres types de polypes festonnés (adénomes festonnés sessiles ; adénomes festonnés « classiques » ; et/ou polypes composites). On parle parfois de « polyposse festonnée » [2]. Le déterminisme génétique de la polyposse hyperplasique n'est pas connu et certaines agrégations familiales ont été rapportées évocatrices, soit d'une transmission autosomique

## Polyposse colorectale hyperplasique et risque de cancer colorectal chez les sujets porteurs et les apparentés au premier degré

Bruno Buecher (Institut Curie, Paris)

dominante, soit d'une transmission autosomique récessive.

Les travaux hollandais publiés dans la revue *Gut* avaient pour objectifs :

- de décrire le phénotype et d'évaluer le risque de cancer colorectal associé à la polyposse hyperplasique pour le premier [3] ;
- d'évaluer le risque de cancer colorectal chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré d'individus atteints pour le second [4].

Les critères de définition de la polyposse hyperplasique retenus dans ce travail étaient les suivants :

- sujet porteur d'au moins 5 polypes hyperplasiques/adénomes festonnés sessiles localisés en amont du côlon sigmoïde avec une taille supérieure ou égale à 10 mm pour au moins 2 d'entre eux ou ;
- sujet porteur d'au moins 20 polypes hyperplasiques/adénomes festonnés sessiles.

### Phénotype de la polyposse hyperplasique et risque de cancer colorectal chez les individus atteints [3]

Au total, 77 patients issus de 7 centres répondant à cette définition ont été identifiés. Il s'agissait de 42 hommes et de 35 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 56 ans (extrêmes : 40-74 ans). Les indications de la coloscopie étaient les suivantes : antécédent personnel de polypes (n = 23) ; antécédents familiaux de polypes et/ou de cancers colorectaux (n = 16) ; présence d'un saignement occulte dans les selles et/ou anémie ferriprive (n = 15) ; troubles du transit (n = 8) ; douleurs abdominales (n = 5) ; polypes identifiés à l'occasion d'une rectosigmoidoscopie de dépistage (n = 4) ; antécédent personnel de cancer colorectal (n = 3).

Le nombre médian de polypes hyperplasiques était de 15 et au moins 1 polype

hyperplasique de taille  $\geq 10$  mm était identifié chez 47 patients, soit 61 % des individus de cette cohorte. Des adénomes festonnés et des adénomes « classiques » étaient identifiés chez 52 % et 69 % des patients respectivement. Les polypes étaient localisés principalement en amont du côlon sigmoïde.

Vingt-sept (27) cancers colorectaux étaient identifiés chez 26 patients (soit 35 % de l'effectif). Parmi ceux-ci, 22 cancers étaient diagnostiqués lors de la coloscopie diagnostique (2 cancers synchrones chez un individu) et 5 lors du suivi endoscopique ultérieur (considérés comme incidents). L'âge médian au diagnostic du cancer était de 56 ans (extrêmes : 36-75 ans). Sur la base de ces données rétrospectives, les auteurs évaluent à 7 % l'incidence cumulée de cancer colorectal à 5 ans. Cette évaluation est cependant tout à fait critiquable dans la mesure où plusieurs données plaident en faveur de la méconnaissance d'au moins 2 des 5 cancers considérés comme incidents : intervalle médian de 11 mois seulement par rapport à la précédente coloscopie ; caractère incomplet de la coloscopie précédente et/ou absence d'exérèse de l'ensemble des polypes identifiés lors de cet examen.

Le nombre de polypes hyperplasiques et le nombre d'adénomes festonnés correspondaient à deux facteurs de risque indépendants de cancer colorectal en analyse multivariée : Odds ratio (par polype) de 1,05 (IC 95 % : 1,01-1,10 ; p = 0,013) et 1,09 (IC 95 % : 1,00-1,19 ; p = 0,048) respectivement.

De façon intéressante, 4 des 5 cancers « incidents » étaient diagnostiqués chez des individus asymptomatiques à l'occasion d'une coloscopie programmée. Il s'agissait de foyers d'adénocarcinomes identifiés au sein d'un polype hyperplasique (3 cas) ou d'un adénome festonné (1 cas). La taille médiane de ces polypes était de 10 mm (extrêmes : 4-16 mm).

Cette donnée suggère que les petits polypes festonnés survenant dans le contexte d'une polypose hyperplasique pourraient avoir un potentiel de dégénérescence supérieur à celui des polypes adénomateux classiques et indique qu'il est nécessaire de procéder à une évaluation endoscopique de qualité chez ces malades avec exérèse de l'ensemble des polypes identifiés.

### Risque de cancer colorectal chez les apparentés au premier degré d'individus avec polypose hyperplasique [4]

Les mêmes auteurs ont tenté d'évaluer le risque de cancer colorectal chez les apparentés au premier degré d'individus atteints de polypose hyperplasique [4]. Cette analyse également rétrospective a porté sur 347 apparentés au premier degré (membres de la fratrie : n = 165, soit 48 % de l'effectif ; parents : n = 100, soit 29 % de l'effectif ; enfants : n = 82, soit 24 % de l'effectif) de 57 individus avec polypose hyperplasique issus de 4 centres. Le risque de cancer colorectal était évalué sur la période du 01 janvier 1997 au 01 janvier 2009, soit une durée totale de suivi de 11 053 personnes/année. L'âge médian à l'issue de la « période de suivi » était de 60 ans (extrêmes : 44-71). Les diagnostics étaient le plus souvent déclaratifs (données recueillies à l'occasion d'un entretien téléphonique ou d'une consultation). En cas de diagnostic de cancer colorectal chez le cas index atteint de polypose hyperplasique, les données relatives à ses apparentés étaient censurées à la date du diagnostic de cancer afin de s'affranchir d'un biais lié à la mise en place supposée de coloscopies de dépistage. Le risque relatif de cancer colorectal était calculé en comparant le nombre de cancers déclarés par rapport au nombre de cancers « attendus », déduit des données issues de la population générale (Registre des Cancers d'Eindhoven), en prenant en compte le sexe, l'âge et la cohorte de naissance.

**Au total**, 27 cas de cancers colorectaux ont été déclarés dans la population étudiée (8 % de l'effectif) et sur la période d'« observation », soit un risque relatif par rapport à la population générale évalué à 5,4 (IC 95 % : 3,7-7,8) (Tableau 1). L'âge médian au diagnostic était de 62 ans (extrêmes : 57-78). Il n'existait pas de différence significative pour le risque de cancer colorectal en fonction du sexe, ni en fonction du lien de parenté (fratrie versus parents ou enfants) (Tableau 2).

Une coloscopie était réalisée chez 65 des 347 individus de cette étude (19 % de

Tableau 1. Risque de cancer colorectal chez les apparentés au premier degré d'individus atteints de polypose hyperplasique. (Évaluation à partir de l'analyse rétrospective d'un groupe de 347 apparentés et des données de population issues du registre des cancers de Eindhoven)

	Personnes/année	Nombre de CCR observés	Nombre de CCR attendus	Risque Relatif (IC 95 %)
Hommes	4 736	15	2,3	6,5 (3,9-10,8)
Femmes	6 317	12	2,6	4,6 (2,6-8,0)
Effectif global	11 053	27	5,0	5,4 (3,7-7,8)

Tableau 2. Comparaison du risque relatif de cancer colorectal chez les apparentés en fonction du sexe et du lien de parenté

	Risque Relatif (IC 95 %)	p (test Child 2)
<b>En fonction du sexe</b> Hommes versus femmes	1,9 (0,9-4,1)	0,089
<b>En fonction du lien de parenté</b> Fratrie (frère ou sœur) versus autres (parents ou enfants)	1,0 (0,4-2,5)	0,96

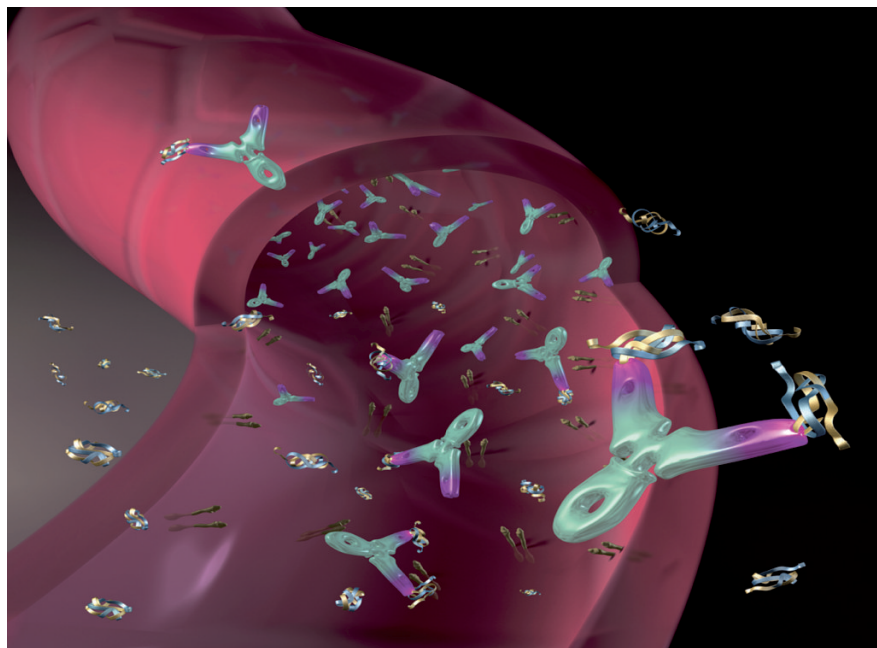
l'effectif). Les indications des coloscopies n'étaient pas connues. De multiples polypes hyperplasiques ( $\geq 5$ ) étaient identifiés chez 7 individus, et les critères diagnostiques de la polypose hyperplasique étaient validés dans 4 cas (issus de 4 familles distinctes). À partir de ces données et en considérant que la prévalence de la polypose hyperplasique en population générale est de 1/3 000, les auteurs indiquent que le risque relatif de polypose hyperplasique, chez les apparentés au premier degré d'individus atteints, serait de 39 (IC 95 : 13-121). Si la méthodologie de cette étude ne permet pas une évaluation fiable de ce risque, cette observation confirme qu'il existe des formes familiales de polypose hyperplasique.

**Au total**, ces 2 études hollandaises rétrospectives participent à la description phénotypique de la polypose hyperplasique. Elles soulignent la fréquence de l'association aux polypes hyperplasiques d'autres polypes festonnés dans ce contexte ainsi que le risque de cancer colorectal.

#### ► Références

- [1] Burt RW, Jass J. Hyperplastic polyposis. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics. Berlin: Springer-Verlag, 2000:135-6.
- [2] Rashid A, Houlihan PS, Booker S, et al. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:323-32.
- [3] Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentric cohort study. *Gut* 2010;59:1094-100.
- [4] Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut* 2010;59:1222-5.

**Message à retenir :** La polypose hyperplasique est associée à une augmentation du risque de cancer colorectal. Les cancers peuvent se développer au sein de polypes festonnés (polypes hyperplasiques et adénomes festonnés) de petite taille, ce qui justifie de mettre en place un suivi endoscopique avec polypectomies. Il existe également une majoration du risque de cancer colorectal chez les apparentés au premier degré des individus atteints.



## L'arrêt du bevacizumab entraîne-t-il une accélération de la croissance tumorale en phase métastatique ?

Gérard Lledo (Lyon)

Cette question a été soulevée par différentes études précliniques qui avaient suggéré une accélération de la croissance tumorale aussi bien sur le plan local que métastatique, après interruption du traitement par divers agents antiangiogéniques. Certaines données recueillies en situation adjuvante avec le bevacizumab (étude NSABP Co8) pouvaient également prêter à une telle interprétation. Cependant, en situation métastatique, cette hypothèse n'avait jamais été vérifiée.

Pour répondre à la question d'une éventuelle association entre l'arrêt du bevacizumab et l'accélération de la croissance tumorale ou l'augmentation de mortalité, en phase métastatique, David Mills et coll. ont procédé à une analyse rétrospective de 5 études de phase III randomisées contre placebo réunissant 4205 patients traités pour néoplasme mammaire, colorectal, rénal ou pancréatique. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le *Journal of Clinical Oncology* en décembre 2010 [1].

**Méthode et patients :** Le temps séparant l'arrêt du traitement antiangiogénique et la progression tumorale ou le décès fut analysé chez les patients de ces 5 études pour lesquels un arrêt du bevacizumab ou du placebo fut opéré à l'occasion d'un effet indésirable grave.

Par ailleurs, le taux de mortalité à 30, 60, 90, 120, 150, 180 et 210 jours après arrêt du bevacizumab ou du placebo fut analysé chez deux groupes de patients :

- interruption du bevacizumab ou du placebo pour effets indésirables graves ;
- interruption du bevacizumab ou du placebo quelle qu'en soit la cause.

Dans ces deux mêmes groupes, la durée séparant l'arrêt du traitement du décès fut également précisée. Les données concernant le type de progression tumorale à l'arrêt du traitement, disponibles dans 4 études, furent enfin analysées.

### Résultats :

- Il apparaît que le temps moyen séparant l'arrêt du traitement pour effets indésirables graves à la progression tumorale ou au décès est augmenté de manière non significative chez les malades qui recevaient du bevacizumab : 4 versus 3 mois (Hazard ratio : 0,93 ; IC 95 % : 0,79-1,10).
- Le taux de mortalité à 30, 60, 90, 120, 150, 180 et 210 jours après arrêt du traitement apparaît similaire chez les malades traités par bevacizumab ou placebo.
- D'autre part, le type de progression est apparu similaire chez les malades traités par bevacizumab ou placebo.

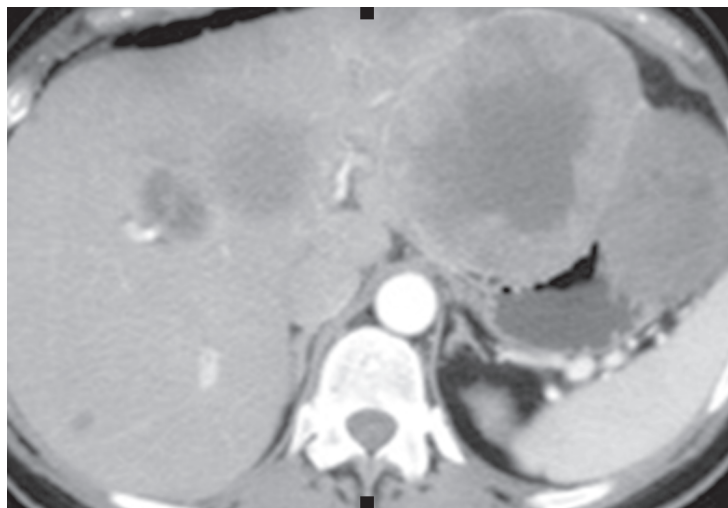
**Commentaires :** Cette analyse rétrospective de 5 études cliniques contrôlées ne permet pas de corroborer l'hypothèse d'un accroissement de la croissance tumorale, ni de l'incidence de la progression ou du décès chez les malades traités par bevacizumab en phase métastatique et pour lesquels ce traitement a dû être interrompu.

Par ailleurs, l'évolution similaire chez les malades pour lesquels le bevacizumab a été interrompu précocement et chez les malades n'en ayant pas reçu, constitue un argument indirect pour une poursuite prolongée du bevacizumab puisque son arrêt précoce semble gommer le bénéfice qu'il procure habituellement dans ces populations.

**Message à retenir :** En situation métastatique, l'arrêt précoce du bevacizumab ne semble pas induire d'accélération particulière de la progression tumorale ou du décès.

### ► Référence

[1] Milles G, Harbeck N, Esculier B, et al. Disease Course Patterns After Discontinuation of Bevacizumab: Pooled Analysis of Randomized Phase III Trials. *J Clin Oncol* 2010;28.



## Bevacizumab avant résection de métastases hépatiques d'origine colorectale : quel impact sur la survenue de complications postopératoires ?

Pascale Mariani (Paris)

**L'**utilisation du bevacizumab avant la chirurgie des métastases hépatiques des cancers colorectaux augmente-t-elle le risque des complications postopératoires ? Résultats d'une étude cas-témoin multicentrique européenne.

L'association du bevacizumab (Beva) au FOLFOX ou au FOLFIRI est l'un des traitements de référence des métastases hépatiques des cancers colorectaux (CCR) notamment avant leur résection. L'action antiangiogénique du Beva avait fait suspecter une augmentation des complications postopératoires. Trois études nord-américaines [1-3] n'avaient pas montré d'augmentation de ces complications. Parce que ces trois études ont été effectuées aux États-Unis où la chimiothérapie utilisée est principalement de l'oxaliplatine, il paraissait intéressant d'effectuer une étude européenne où les chimiothérapies utilisées en association au Beva sont, soit du FOLFOX, soit du FOLFIRI [4].

**Patients et méthodes :** Au total, 478 patients consécutifs ont été opérés de métastase(s) hépatique(s) de CCR entre juillet 2005 et décembre 2007 dans 3 centres de chirurgie hépatobiliaire : en Suisse (Zurich), en France (Strasbourg) et en Espagne (Gironne). Parmi ces patients, 319 ont reçu une chimiothérapie préopératoire dont 90 patients appariés ont été inclus dans cette étude : 45 patients qui avaient reçu du Beva en préopératoire et 45 autres opérés sans avoir reçu de Beva (groupe témoin).

Les critères d'appariement étaient l'âge, le nombre de cycles de chimiothérapie, le nombre de métastases, leur taille, leur localisation, leur caractère synchrone ou non, la présence d'une maladie extra-hépatique, la réalisation de la chirurgie hépatique en 1 ou 2 temps, et les gestes extra-hépatiques associés.

**Résultats :** Dans le groupe de patients ayant reçu du Beva en préopératoire, l'antiangiogénique a été associé à de l'irinotecan dans 32 cas et à de l'oxaliplatine dans 11 cas (2 cas associés à du 5-FU seulement).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes pour la morbidité globale (56 % dans le groupe Beva vs 40 % dans le groupe contrôle,  $p = 0,23$ ) ainsi que pour la mortalité postopératoire (0 dans le groupe Beva vs 2 dans le groupe témoin). Il n'y avait pas d'augmentation significative de l'incidence des complications sévères (grade  $\geq 3$ ) (31 % vs 18 % ;  $p = 0,31$ ), ni du risque de complication hépatobiliaire (22 % vs 27 % ;  $p = 0,80$ ) ou pariétale (11 % vs 9 % ;  $p = 1,00$ ) postopératoire dans le groupe Beva par rapport au groupe témoin. En revanche, de façon surprenante, le risque d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire était significativement moins important chez les patients ayant reçu du Beva (7 vs 20 % ;  $p = 0,03$ ).

Concernant la durée d'arrêt du Beva en préopératoire, il n'a pas été montré de différence sur l'incidence des complications de grade  $\geq 3$  lorsque le Beva avait été interrompu moins de 6 semaines (6 patients) ou plus de 6 semaines (8 patients) avant la chirurgie.

### Commentaires :

– Il s'agit d'une étude cas-témoin qui est méthodologiquement de bonne qualité car, à l'aide d'un modèle de régression logistique, le risque de complications postopératoires a été calculé pour chaque patient en prenant en compte l'âge, l'existence d'une maladie extra-hépatique ou d'un antécédent de « procédure extra-hépatique » ainsi que la

complexité du geste hépatique (étendue de l'hépatectomie, transfusion périopératoire), afin de comparer des patients sensiblement comparables.

- Elle réunit un plus grand nombre de patients que celle de d'Angelica *et al.* [1] qui était de type cas-témoin et ne comportait que 16 patients dans le groupe Beva. L'étude de Kesmodel *et al.* avait porté, quant à elle, sur un plus grand nombre de patients (81 dans le groupe Beva) mais elle n'utilisait pas l'appariement précis de patients offert par l'étude ici rapportée [3].
- Les patients en préopératoire recevaient des chimiothérapies avec du FOLFOX ou du FOLFIRI, ce qui est plus proche des habitudes européennes.
- Ses résultats vont dans le même sens que ceux des 3 études américaines, et permettent de conclure à l'absence de différence statistiquement significative de morbidité ou de mortalité chez les patients ayant, ou non, reçu du Beva en préopératoire.
- De plus, cette étude met en évidence une diminution du risque d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire chez les patients qui avaient reçu du Beva. L'équipe de Vauthey avait déjà rapporté un effet protecteur du Beva vis-à-vis du parenchyme hépatique lorsque celui-ci était associé à l'oxaliplatine [5], mais cet effet protecteur se traduisait uniquement par une diminution du syndrome d'obstruction sinusoidale et non du taux d'insuffisance hépatique postopératoire puisque ce dernier était même augmenté (de façon non significative) en présence de Beva dans une récente étude publiée par la même équipe (FOLFOX-Beva vs FOLFOX : 6 % vs 1 % si 1-8 cycles administrés et 21 % vs 5 % si  $\geq 9$  cycles administrés) [6].

- Il serait intéressant de recueillir les données périopératoires des essais contrôlés comparant des patients opérés de métastases hépatiques de CCR ayant reçu, ou non, du Beva en préopératoire afin de confirmer ces résultats.

**Message à retenir :** Cette étude confirme l'absence d'augmentation des complications postopératoires après résection de métastase(s) hépatique(s) de CCR chez les patients ayant reçu du Beva en préopératoire. Elle suggère même de façon surprenante, chez ces patients une diminution du risque d'insuffisance hépatique postopératoire, mais ce dernier point mérite d'être confirmé compte tenu des résultats contradictoires rapportés par d'autres équipes.

### ► Références

- [1] D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:759-65.
- [2] Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan-and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206:96-106.
- [3] Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5254-60.

[4] Mahfud M, Breitenstein S, El-Badry, et al. Impact of preoperative bevacizumab on complications after resection of colorectal liver metastases: case-matched control study. *World J Surg* 2010;34:92-100.

[5] Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110:2761-7.

[6] Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2870-6.



## « PRIME » au Panitumumab en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques sans mutation de KRAS

Gérard Lledo (Lyon)

Le cancer colorectal atteint à travers le monde environ un million de personnes chaque année.

Les inhibiteurs des récepteurs de l'EGF, sur des bases fondamentales précises, ont démontré leur activité chez des patients sans mutation tumorale de KRAS, en association avec les chimiothérapies conventionnelles, en première, deuxième et troisième lignes thérapeutiques pour le Cetuximab et surtout en troisième ligne thérapeutique pour le Panitumumab. Des autorisations de mise sur le marché (AMM) ont respectivement été accordées dans ces situations. Le Panitumumab n'avait cependant pas encore été testé dans une étude de phase III en première ligne thérapeutique.

L'étude PRIME est un essai de phase III randomisé, ayant testé en première ligne, chez des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique, l'association Panitumumab-FOLFOX versus FOLFOX seul. Initialement, l'étude avait été construite pour randomiser

tous les patients quel que soit leur statut KRAS puis l'étude fut amendée de manière à tester prospectivement les patients porteurs d'un statut KRAS sauvage. Les résultats finaux viennent d'être publiés dans le *Journal of Clinical Oncology* [1].

**Patients et méthodes :** 2 183 patients furent randomisés en deux bras :

- Panitumumab à la dose de 6 mg/kg toutes les deux semaines associé à du FOLFOX 4 toutes les deux semaines (n = 593) ;
- FOLFOX 4 seul toutes les deux semaines (n = 590).

Le statut de KRAS a pu être défini chez 446 patients du bras Panitumumab et 560 patients du bras FOLFOX seul. Dans ces deux bras, un statut KRAS sauvage fut respectivement noté chez 325 et 331 patients. Le critère principal de jugement était la survie sans progression alors que la survie globale et le taux de réponse étaient des critères secondaires de même que le profil de tolérance.

**Résultats :** Ils furent prospectivement analysés en intention de traiter sur la base du statut tumoral de KRAS. Ils sont résumés pour les patients avec KRAS sauvage dans le tableau suivant :

	Panitumumab-FOLFOX	FOLFOX	HR [IC 95 %] p
PFS (mois)	9,6	8	0,8 [0,66-0,97] p = 0,02
OS (mois)	23,9	19,7	0,83 [0,67-1,02] p = 0,072
RR (%)	55	48	p = 0,068
Résections R0 (%)	8,3	7	

Pour les patients avec KRAS muté, l'adjonction de Panitumumab au FOLFOX fut délétère comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

	Panitumumab-FOLFOX	FOLFOX	HR [IC 95 %] p
PFS (mois)	7,3	8,8	1,29 [1,04-1,62] p = 0,02
OS (mois)	15,5	19,3	0,124 [0,98-1,57] p = 0,068
RR (%)	40	40	

**Profil de tolérance :** La tolérance fut celle attendue avec essentiellement plus de toxicité cutanée stade 3-4 dans le bras Panitumumab (36 % versus 1 %).

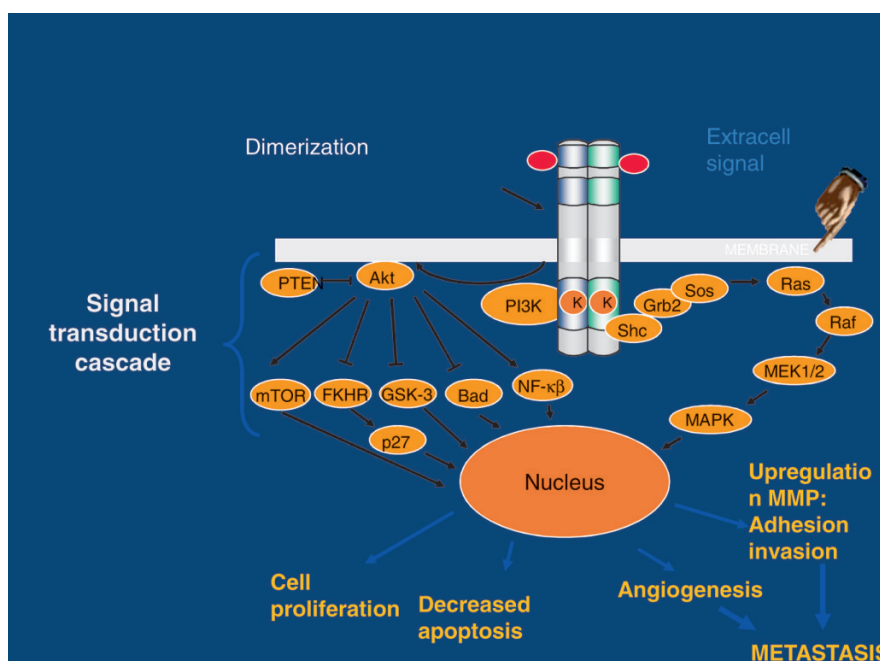
**En conclusion,** cette étude démontre que l'association Panitumumab en première ligne métastatique chez des patients KRAS sauvage est bien tolérée et améliore

significativement la PFS et non significativement la survie globale. On notera en revanche que cette association chez des patients KRAS muté réduit significativement la PFS et tend à réduire la survie globale.

**Message à retenir :** L'adjonction au schéma FOLFOX du Panitumumab en première ligne métastatique augmente la survie sans progression des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique KRAS sauvage.

#### ► Référence

[1] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. J Clin Oncol 2010;28:4697-705.



## Panitumumab, en deuxième ligne aussi !

Gérard Lledo (Lyon)

Le cancer colorectal atteint environ, à travers le monde, un million de nouveaux patients chaque année. Les inhibiteurs des récepteurs de l'EGF sur des bases fondamentales ont démontré leur efficacité associée à des chimiothérapies conventionnelles chez des patients porteurs d'un gène tumoral KRAS sauvage, en première, deuxième et troisième lignes thérapeutiques pour le Cetuximab ; essentiellement en troisième ligne thérapeutique pour le Panitumumab. L'intérêt de l'association FOLFOX Panitumumab en première ligne vient d'être démontré par l'étude PRIME [1] rapportée ci-dessus.

Son intérêt en deuxième ligne chez ces mêmes patients KRAS sauvage a été abordé dans une étude de phase III randomisée testant Panitumumab + FOLFIRI versus FOLFIRI seul [2]. Ce travail important vient d'être publié dans le même numéro du *Journal of Clinical Oncology* que l'étude PRIME.

Cette étude avait initialement été conçue pour toute la population KRAS sauvage et muté, puis un amendement fut proposé pour ne tester prospectivement que les patients KRAS sauvage.

**Patients et méthodes :** 1186 patients furent randomisés en deux bras

Panitumumab 6 mg/kg toutes les deux semaines + FOLFIRI (1591) et FOLFIRI seul (N 595). Le statut tumoral K-ras fut disponible respectivement chez 541 et 542 patients dans les bras Panitumumab FOLFIRI et FOLFIRI.

Un statut KRAS sauvage fut constaté dans ces mêmes bras respectivement chez 303 et 294 patients. L'objectif principal était la survie sans progression ; et les objectifs secondaires : la survie globale, le taux de réponse, et la toxicité.

#### Résultats :

– Chez des patients KRAS muté, il ne fut constaté aucune différence d'efficacité.

– Pour des patients KRAS sauvage, les résultats sont proposés dans le tableau ci-dessous :

	Panitumumab-FOLFIRI	FOLFIRI	HR [IC 95 %]	p
PFS (mois)	5,9	3,9	0,73 [0,59-0,90]	p = 0,004
OS (mois)	14,5	12,5	0,85 [0,70-1,04]	p = 0,12
RR (%)	35	10		

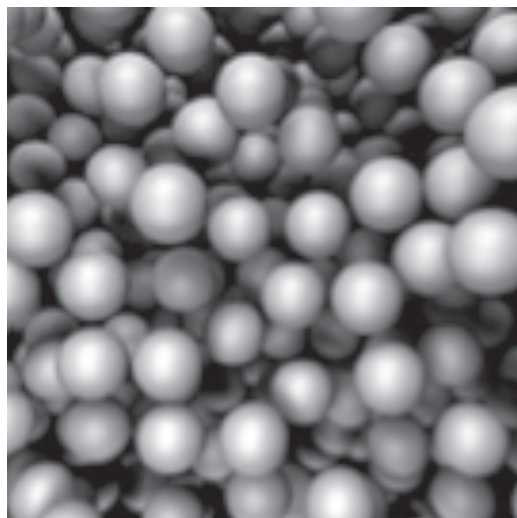
**Profil de tolérance :** Les effets secondaires furent généralement comparables dans les deux bras en dehors, bien sûr, de la

toxicité cutanée de grade 3-4 notée chez des patients à 37 % dans le bras Panitumumab et 1 % dans le bras FOLFOX seul.

**Message à retenir :** L'adjonction du Panitumumab au FOLFIRI chez des patients porteurs d'un cancer colorectal KRAS sauvage améliore significativement, en deuxième ligne thérapeutique, la survie sans progression mais non la survie globale. Cette association est bien tolérée.

#### ► Références

- [1] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. J Clin Oncol 2010;28:4697-705.  
[2] Peeters M, Price PJ, Cervantès A, et al. J Clin Oncol 2010;28:4706-13.



## Radioembolisation hépatique : nouvelle option pour le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal ?

Astrid Lièvre (Boulogne-Billancourt)

Les métastases hépatiques (MH) représentent la principale cause de mortalité des cancers colorectaux métastatiques. En dehors de la résection chirurgicale qui constitue l'unique traitement « local » curateur, le traitement repose en grande majorité sur la chimiothérapie systémique.

Cependant, en cas de MH isolées, un traitement local intrahépatique peut se justifier. À cet égard, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique, associée à une chimiothérapie systémique, donne des résultats intéressants [1,2] voire spectaculaires d'après les récents résultats préliminaires de l'essai CHOICE rapportant un taux de réponse objective de 85 % et un taux de résection chirurgicale secondaire ± radiofréquence de 48 % avec l'administration intra-artérielle hépatique d'oxaliplatine associée à la combinaison de 5-FU et de cetuximab en intraveineux chez des patients avec MH initialement non résécables et KRAS sauvage [3].

La radioembolisation hépatique, méthode de radiothérapie sélective « interne »,

surtout utilisée dans le traitement du carcinome hépatocellulaire, constitue une nouvelle approche de traitement local des MH de cancer colorectal. Cette technique consiste en l'administration de microsphères chargées d'Yttrium 90 (Y90), délivrant un rayonnement  $\beta$ , par voie intra-artérielle hépatique, suivie d'une embolisation de la vascularisation tumorale. Cette technologie permet de délivrer le rayonnement dans la tumeur de manière durable (14 jours) tout en exposant le tissu hépatique sain à de très faibles doses d'irradiation.

Cet essai de phase III est la première étude randomisée évaluant l'intérêt de la radioembolisation dans le traitement des MH de cancer colorectal [4].

**Patients et méthodes :** Cette étude belge a inclus dans 3 centres, entre décembre 2004 et septembre 2007, 46 patients ayant un cancer colorectal avec MH isolées non résécables, pour recevoir, soit une chimiothérapie intraveineuse continue par 5-FU (300 mg/m<sup>2</sup> J1-J14, J1 = J21) (n = 23), soit une séance de

radioembolisation intrahépatique associée à une chimiothérapie intraveineuse par 5-FU (225 mg/m<sup>2</sup> J1-J14 au 1<sup>er</sup> cycle puis 300 mg/m<sup>2</sup> J1-J14, J1 = J21) (n = 23). Les patients, pour être inclus, devaient être résistants ou intolérants aux chimiothérapies standard (5-FU avec oxaliplatine ou irinotecan).

L'objectif principal était le temps jusqu'à progression hépatique (augmentation prévue de 6 semaines dans le bras 5-FU à 18 semaines dans le bras radioembolisation) ; les objectifs secondaires étaient le temps jusqu'à progression, la survie globale et le taux de réponse objective selon les critères RECIST.

Un cross-over était autorisé pour les patients du bras 5-FU seul qui pouvaient bénéficier d'une séance de radioembolisation en cas de progression.

#### Résultats :

- Cet essai est positif pour son objectif principal puisque le temps jusqu'à progression hépatique, chez les 44 patients analysables (n = 23 et 21

respectivement dans chaque bras), a été de 2,1 mois dans le bras 5-FU seul contre 5,5 mois dans le bras radioembolisation (HR = 0,38 ; IC 95 % : 0,20-0,72 ;  $p = 0,003$ ) après un suivi médian de 24,8 mois. À la date de point, tous les patients du bras 5-FU seul ont présenté une progression de leur maladie alors que 3 patients du bras radioembolisation étaient sans progression.

- Le temps jusqu'à progression (quel que soit le site) était également significativement amélioré dans le bras radioembolisation (4,4 mois *versus* 2,1 mois ; HR = 0,51 ; IC 95 % : 0,28-0,94 ;  $p = 0,03$ ), de même que le taux de contrôle tumoral (86 % *versus* 35 % ;  $p = 0,001$ ).
- Bien que meilleur, le taux de réponse objective n'était, en revanche, pas significativement amélioré par la radioembolisation (9,5 % *versus* 0 % ;  $p = 0,22$ ). Il en a été de même de la survie globale (10 mois *versus* 7,3 mois ;  $p = 0,8$ ), sachant que 16 patients du bras 5-FU seul ont reçu un traitement ultérieur dont 10 une radioembolisation et 5 une chimiothérapie combinée au cetuximab contre 3 dans le bras radioembolisation.
- La toxicité de la radioembolisation a été minime puisqu'un seul patient a présenté un effet indésirable de grades 3 ou 4 (syndrome main-pied) contre 6 dans le bras 5-FU seul. Les principaux effets indésirables de grades 1-2, observés avec ce traitement, correspondent à ceux déjà rapportés : nausée, vomissement, fatigue, douleur abdominale.

**Commentaires :** Cette étude est la première étude randomisée à montrer l'intérêt de la radioembolisation dans le traitement des MH de cancer colorectal chez des patients résistants à une chimiothérapie conventionnelle. Une récente étude de phase II menée chez des patients également chimio-résistants a rapporté, avec une séance de radioembolisation sans chimiothérapie systémique associée, un taux de réponse objective plus important (24 %) et une survie similaire (survie sans progression : 3,7 mois et survie globale : 12,6 mois) sans toutefois de précision quant au site hépatique ou non de la progression [5]. Un bras contrôle avec soins de support plutôt que du 5-FU aurait été souhaitable pour réellement démontrer le bénéfice lié spécifiquement à la radioembolisation dans cette étude réalisée avant l'emploi large des thérapies ciblées.

La place de la radioembolisation reste donc à déterminer dans la stratégie thérapeutique du cancer colorectal métastatique tant en termes de chronologie (quelle ligne ?) que de thérapies (chimiothérapies ou thérapies ciblées) potentiellement associées.

**Message à retenir :** La radioembolisation pourrait devenir une nouvelle arme opposée aux MH d'origine colorectale si son intérêt est vérifié dans de plus larges cohortes. Son usage sera nécessairement réservé à quelques centres experts et sa place, dans la stratégie thérapeutique, devra alors être définie.

## ► Références

- [1] Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al. Hepatic Arterial Oxaliplatin Infusion Plus Intravenous Chemotherapy in Colorectal Cancer With Inoperable Hepatic Metastases: A Trial of the Gastrointestinal Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4881-7.
- [2] Boige V, Malka D, Elias D, et al. Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin and Intravenous LV5FU2 in Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer after Systemic Chemotherapy Failure. *Ann Surg Oncol* 2007;15:219-26.
- [3] Malka D, Paris C, Caramella C, et al. Hepatic arterial infusion (HAI) of oxaliplatin plus intravenous (IV) fluorouracil (5FU), leucovorin (LV), and cetuximab for first-line treatment of unresectable colorectal liver metastases (CRLM) (CHOICE): a multi-center phase II study. *ASCO* 2010: abst 3558.
- [4] Hendlitz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 Aug 10;28:3687-94.
- [5] Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010 Jul 27;103:324-31.

## La cœlioscopie dans les cancers du moyen et du bas rectum fait-elle aussi bien que la chirurgie ouverte après radiochimiothérapie néoadjuvante ?

Christophe Mariette (Lille)

**A** lors que les bénéfices de la laparoscopie ont été bien étudiés dans la chirurgie du cancer du côlon [1,2], la sécurité et l'efficacité à court terme de la chirurgie laparoscopique dans le cancer du rectum, après radiochimiothérapie néoadjuvante, sont mal évaluées.

**Patients et méthodes :** Le but de cet essai randomisé était donc de comparer, chez 340 patients porteurs d'un cancer du

moyen ou bas rectum cT3No-2Mo, une exérèse chirurgicale par voie laparoscopique (n = 170) vs ouverte (n = 170) réalisée 6 à 8 semaines après radiochimiothérapie néoadjuvante délivrée en étalement classique sur 5 semaines [3]. Cet essai de non infériorité avait pour objectif principal la survie sans récurrence à 3 ans dont la différence entre les deux groupes ne devait pas dépasser 15 %. Seuls les objectifs secondaires de l'essai sont rapportés ici.

**Résultats :** La mortalité était nulle. Deux patients dans le groupe laparoscopie ont été convertis (1,2 %). En analyse en intention de traiter dans le groupe laparoscopie, les pertes sanguines étaient moindres (217 vs 200 ml ;  $p = 0,006$ ), l'intervention plus longue (245 vs 197 min ;  $p < 0,0001$ ), une reprise de transit plus rapide (38,5 vs 60 h pour le premier gaz ;  $p < 0,0001$ ), moins de morphiniques consommés ( $p < 0,0001$ ) et une meilleure

qualité de vie ( $p < 0,01$ ). Sur le plan anatomopathologique, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour l'envahissement de la marge circonférentielle latérale, la qualité macroscopique de l'exérèse totale du mésorectum, le nombre de ganglions prélevés. Enfin, la morbidité globale était comparable dans les deux groupes. Les auteurs concluent qu'après radiochimiothérapie néoadjuvante pour cancer du moyen ou bas-rectum, la laparoscopie peut être réalisée en sécurité, avec une qualité oncologique de résection et des bénéfices à court terme équivalents.

**Commentaires :** Des essais de faible puissance avaient montré que la laparoscopie n'altérait pas les résultats oncologiques [4-6], mais il s'agit ici du premier essai randomisé évaluant la sécurité de la laparoscopie après radiochimiothérapie néoadjuvante, stratégie thérapeutique fréquente dans nos pratiques. Il est intéressant de noter que la marge circonférentielle était envahie dans 2,9 % des cas dans le groupe laparoscopie versus 4,1 % dans le groupe laparotomie (ns), sans différence en fonction des types de chirurgie colo-anale ou amputation.

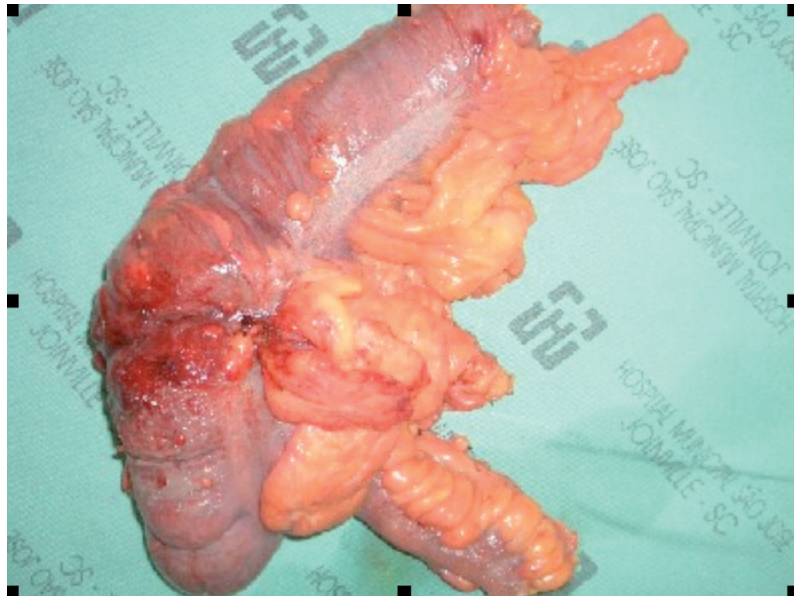
En revanche, un second sondage urinaire était plus fréquemment nécessaire dans le groupe laparoscopie (10 vs 4,1 % ;  $p = 0,034$ ), sans séquelle au-delà d'un mois. Les séquelles sexuelles étaient peu évaluables du fait d'un taux de réponse faible aux questionnaires. Assez curieusement pour un essai randomisé, probablement du fait d'une absence de stratification sur le stade tumoral, les tumeurs avaient tendance à être plus petites dans le groupe laparoscopie ( $p = 0,054$ ) avec moins d'envahissement ganglionnaire ( $p = 0,002$ ). Les avantages de la laparoscopie à court terme rapportés ici sont importants car ils justifient le coût que la laparoscopie induit par la procédure en elle-même et par le temps opératoire plus long.

Notons que ces résultats ont été obtenus par 7 chirurgiens experts dans 3 centres universitaires hautement spécialisés (plus de 200 cancers du rectum par an).

**Message à retenir :** La laparoscopie est équivalente à la voie ouverte dans la chirurgie des cancers du moyen ou du bas rectum en termes de morbi-mortalité et de résultats oncologiques à court terme.

## ► Références

- [1] Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-59.
- [2] Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004;363:1187-92.
- [3] Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:637-45.
- [4] Zhou ZG, Hu M, Li Y, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc* 2004;18:1211-15.
- [5] Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:982-89.
- [6] Ng SS, Leung KL, Lee JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2418-25.



Signification pronostique de la réponse histologique complète (ypToNo) des cancers du rectum à la radiochimiothérapie concomitante néoadjuvante : les données d'une méta-analyse sur données individuelles.

La radiochimiothérapie concomitante suivie d'une chirurgie avec exérèse totale du mésorectum correspond au standard actuel de prise en charge des

cancers du 1/3 inférieur ou du 1/3 moyen du rectum de stade T2N+ ou T3N0/+. Les différentes études disponibles rapportent un taux de réponse histologique

complète (RHC) au traitement néoadjuvant variant de 15 % à 27 % et la majorité d'entre elles suggèrent qu'une telle réponse (ypToNo) aurait un impact

## Réponse pathologique complète après radiochimiothérapie pour cancer du rectum : un avantage significatif !

**Bruno Buecher**  
(Institut Curie, Paris)

favorable sur la survie sans récurrence et sur la survie globale. Les objectifs de la méta-analyse de Maas *et al.* que nous rapportons ici étaient d'évaluer l'impact de la RHC sur la survie sans récurrence à 5 ans (objectif principal), le contrôle local, la survie sans métastase à distance et la survie globale (objectifs secondaires) ainsi que d'identifier les paramètres susceptibles d'interférer avec l'impact de la RHC sur ces différents paramètres.

**Méthodes et patients :** À l'issue d'une recherche bibliographique exhaustive caractérisée par interrogation systématique des bases *PubMed*, *Medline* et *Embase* au moyen d'équations de recherche appropriées, 27 études correspondant à 17 bases de données ont été identifiées. Les auteurs de 14 de ces 17 bases ont accepté de participer à ce travail collaboratif et de communiquer les données individuelles des patients inclus, ainsi que, dans certains cas, de patients supplémentaires non inclus dans les publications.

Au total, le travail a porté sur 3105 patients. L'âge moyen au diagnostic était de 61 ans et il existait une prédominance masculine (64 % de l'effectif). Le bilan préthérapeutique était basé au minimum sur le scanner et/ou l'échographie. L'IRM était réalisée dans 3 études incluses. La radiochimiothérapie permettait de délivrer une dose totale de 45 à 50,4 Grays en 25 à 28 fractions de 1,8 Gray en association avec une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile. La chirurgie était généralement réalisée 6 à 8 semaines après la fin du traitement néoadjuvant. Le suivi médian était de 46 mois pour les patients avec RHC et de 48 mois pour les patients avec reliquat tumoral.

#### Résultats :

- Au total, une RHC (ypToNo) était observée chez 484 patients, soit 15,6 % de l'effectif.
- 5 % des patients classés ypTo (26/509) avaient une atteinte ganglionnaire résiduelle.
- La proportion de patients classés initialement T1 ou T2 était significativement plus élevée chez les malades avec RHC que chez les malades avec reliquat tumoral (10,38 % *versus* 4,7 % ;  $p < 0,0001$ ) alors que la proportion de patients classés initialement N+ était identique et égale à 59 % dans les deux groupes.
- Une résection antérieure du rectum était réalisée respectivement chez 69 % et 63 % des patients avec RHC et reliquat tumoral pour lesquels l'information était disponible.
- Enfin, une chimiothérapie adjuvante était moins fréquemment administrée chez les patients avec RHC que chez les patients avec reliquat tumoral (39 % *versus* 55 % respectivement des patients pour lesquels l'information était disponible).
- L'analyse des données non ajustées indique que la RHC est associée à une amélioration significative de la survie sans récurrence, du contrôle local, de la survie sans récurrence métastatique et de la survie globale (Tableau 1). Ainsi, la survie sans récurrence à 5 ans était de 83,8 % (IC 95 % : 78,8-87,0) chez les patients avec RHC et de 65,6 % (IC 95 % : 63,6-68,0) chez les patients avec reliquat tumoral, soit une réduction de 36 % du risque de récurrence à 5 ans (HR : 0,44 ; IC 95 % : 0,34-0,57 ;  $p < 0,0001$ ).
- Après ajustement pour les variables d'intérêt (analyse multivariée prenant

en compte les paramètres âge ; sexe ; stades T et N pré-thérapeutiques ; distance par rapport à la marge anale ; type de chirurgie ; chimiothérapie adjuvante), la RHC était associée à une amélioration significative de la survie sans récurrence (HR=0,54 ; IC 95 % : 0,40-0,73), du contrôle local (HR = 0,41 ; IC 95 % : 0,21-0,81), de la survie sans récurrence métastatique (HR = 0,49 ; IC 95 % : 0,34-0,71) et de la survie globale (HR=0,65 ; IC 95 % : 0,47-0,89).

- En analyse multivariée, les stades préthérapeutiques T4 et N+ étaient associés à une augmentation significative du risque de récurrence et de décès ; l'administration d'une chimiothérapie adjuvante n'avait pas d'impact sur la survie sans récurrence mais était associée à une amélioration significative de la survie globale (HR : 0,68 ; IC 95 % : 0,54-0,86).
- Enfin, une analyse par sous-groupe permettait de conclure que l'impact favorable de la RHC sur la survie sans récurrence était observé quels que soient les paramètres évalués : stade préthérapeutique T3 *versus* T4 ; stade préthérapeutique N+ *versus* N- ; distance par rapport à la marge anale ( $\leq 5$  *versus*  $> 5$  cm) ; type de chirurgie (résection antérieure *versus* amputation abdomino-périnéale) ; chimiothérapie adjuvante ou non (Tableau 2).

**Au total**, la réponse histologique complète au traitement néoadjuvant est un facteur de bon pronostic des cancers du rectum, indépendant du staging préthérapeutique (stades T et N), associé à une augmentation significative du contrôle local, de la survie sans récurrence et de la survie globale.

Tableau 1. Impact de la réponse histologique complète (RHC ; ypToNo) sur la survie sans récurrence, les récurrences locorégionales, la survie sans récurrence métastatique et la survie globale

	Groupe avec RHC (ypTONO)	Groupe avec reliquat tumoral	HR (IC 95 %) <i>p</i>
Survie sans récurrence à 5 ans (IC 95 %)	83,3 % (78,8-87,0)	65,6 % (63,6-68,0)	0,44 (0,34-0,57) $p < 0,0001$
Récurrence locorégionale à 5 ans (IC 95 %)	2,8 % (1,6-5,1)	9,7 % (8,4-11,2)	0,33 (0,19-0,60) $p < 0,0001$
Survie sans récurrence métastatique à 5 ans (IC 95 %)	88,8 % (84,8-91,8)	74,9 % (72,9-77,0)	0,40 (0,29-0,55) $p < 0,0001$
Survie globale à 5 ans (IC 95 %)	87,6 % (83,6-90,7)	76,4 % (74,4-78,3)	0,51 (0,38-0,67) $p < 0,0001$

Tableau 2. Impact de la réponse histologique complète (RHC ; ypToNo) sur la survie sans récidive à 5 ans en fonction de paramètres d'intérêt

	Groupe avec RHC (ypTONO)	Groupe avec reliquat tumoral	HR (IC 95 %)
Stade T préthérapeutique			
– T3	82,6 % (77,4-86,7)	68,2 % (65,7-70,6)	0,55 (0,39-0,76)
– T4	70,0 % (50,6-83,4)	49,8 % (42,6-56,7)	0,62 (0,29-1,32)
Stade N préthérapeutique			
– N–	81,5 % (74,2-87,0)	66,9 % (63,5-70,2)	0,62 (0,41-0,95)
– N+	84,0 % (77,7-88,6)	64,5 % (61,6-67,7)	0,44 (0,29-0,66)
Distance par rapport à la marge anale			
– ≤ 5 cm	81,9 % (75,1-87,2)	66,2 % (62,8-69,5)	0,54 (0,37-0,81)
– > 5 cm	83,1 % (75,5-88,4)	66,5 % (63,1-69,8)	0,48 (0,31-0,75)
Chirurgie			
– Résection antérieure	88,5 % (83,5-92,0)	69,8 % (67,2-72,6)	0,39 (0,25-0,58)
– Amputation abdomino-périnéale	69,4 % (57,8-78,6)	59,5 % (55,2-63,8)	0,71 (0,45-1,11)
Chimiothérapie adjuvante			
– Non	84,1 % (76,2-89,6)	66,4 % (63,2-69,3)	0,50 (0,31-0,79)
– Oui	82,0 % (75,4-87,2)	63,5 % (59,8-67,2)	0,53 (0,36-0,78)

Ceci justifie l'évaluation de nouvelles modalités thérapeutiques (augmentation de la dose de radiothérapie ; surdosage ; nouvelles modalités de chimiothérapie ; association aux biothérapies...) pour tenter d'augmenter le taux de réponses histologiques complètes qui reste actuellement inférieur à 20 %.

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante après radiochimiothérapie néoadjuvante et la sélection éventuelle des patients candidats à cette approche reste débattue [2]. Les résultats d'une analyse en sous-groupes de l'essai de l'EORTC suggèrent que seuls, les patients classés ypTo-2 à la suite d'une réduction tumorale sous traitement néoadjuvant tiraient profit d'une telle approche [3].

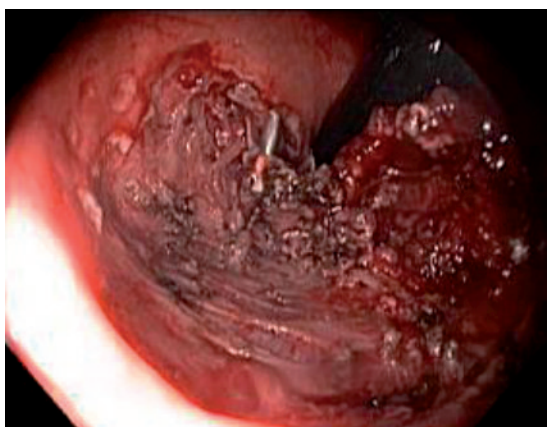
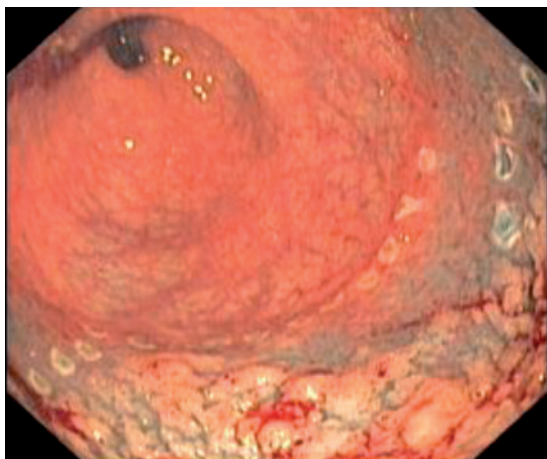
Les données de la présente méta-analyse indiquent que la chimiothérapie adjuvante pourrait être bénéfique puisqu'elle est associée à une amélioration de la survie globale sans impact sur la survie sans récidive. Son administration chez les patients en RHC pose cependant le

problème du « sur-traitement » d'un nombre important de patients compte tenu d'un pronostic particulièrement favorable. Ce pronostic favorable pose également la question des modalités de la chirurgie (possibilité d'excision locale ?), voire de l'indication même de la chirurgie, chez les patients en réponse clinique complète. La sécurité et la faisabilité de telles approches sont en cours d'évaluation. L'identification de techniques d'imagerie ou d'endoscopie permettant de prédire la réponse histologique complète chez les patients en réponse clinique complète est également souhaitable.

**Message à retenir :** La réponse histologique complète à la radiochimiothérapie néoadjuvante est un facteur de bon pronostic des cancers du rectum, indépendant du staging préthérapeutique (stades T et N), associé à une augmentation significative du taux de contrôle local, de la survie sans récidive et de la survie globale.

## ► Références

- [1] Mass M, Nelemans PJ, Valentini, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-43.
- [2] Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomized trials. *Ann Oncol* 2010; 21:1743-50.
- [3] Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy? A trial from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-46.



## Dissection sous-muqueuse endoscopique des tumeurs carcinoïdes du rectum

Bruno Landi (Paris)

Les tumeurs carcinoïdes représentent environ 1 % des tumeurs rectales. Selon la taille de la tumeur peuvent se discuter une exérèse endoscopique, une exérèse chirurgicale par voie transanale voire une résection rectale. Les tumeurs endocrines du rectum de taille inférieure à 1 cm et réséquées en totalité sont considérées comme bénignes. Le problème de la résection endoscopique est relatif au siège sous-muqueux de ces tumeurs, avec une atteinte de la marge de résection dans 14 à 62 % des cas [1]. Il est alors difficile d'affirmer s'il persiste ou non du tissu tumoral et cela occasionne une surveillance ultérieure délicate, et parfois inutile si l'exérèse avait été d'emblée optimale. Park *et al.*, endoscopistes dans un centre tertiaire à Séoul, rapportent leur expérience de la dissection sous-muqueuse de tumeurs carcinoïdes du rectum comme alternative à la mucoséctomie traditionnelle [1].

**Patients et méthodes :** Trente et un (31) patients ont été traités entre 2007 et 2009 par dissection sous-muqueuse (Groupe DISSEC) pour des lésions d'au maximum 15 mm de diamètre et sans envahissement ganglionnaire à l'échoendoscopie ou au scanner. Ces patients ont été appariés de manière aléatoire

avec 62 patients traités par mucoséctomie entre 2000 et 2006 (Groupe MUCO). Les dissections sous-muqueuses ont été réalisées selon une méthode désormais classique, avec utilisation d'un capuchon transparent et un endoscope simple canal.

**Résultats :** Les 2 groupes étaient similaires notamment pour la taille tumorale, avec des lésions mesurant de 5 à 13 mm (DISSEC 6,8 +/- 2,4 mm vs MUCO 7,3 +/- 2,2 mm). La procédure était plus longue dans le groupe DISSEC (11,4 +/- 3,7 min vs 4,2 +/- 3,2 min).

Le taux de complication était faible, avec une suspicion de perforation traitée médicalement dans chaque groupe, et un saignement immédiat chez 1 (DISSEC) et 4 patients (MUCO) contrôlés endoscopiquement.

Si le taux de résection en un seul fragment était similaire (100 % vs 95 %), le taux de résection Ro était supérieur dans le groupe DISSEC (90 % vs 71 % ;  $p = 0,03$ ).

Le suivi à long terme est encore limité dans le groupe DISSEC (médiane 12,6 mois), et disponible chez 19 des 31 patients. Un seul a dû être opéré du fait d'une invasion lymphatique et vasculaire sur la pièce. Le suivi à long terme est plus important dans le groupe MUCO (médiane 33 mois), et aucun patient des 2 groupes n'a développé de récurrence ou de métastases.

**Commentaires :** La résection endoscopique est une alternative à la résection chirurgicale pour les tumeurs endocrines du rectum de moins de 2 cm, bien différenciées, limitées à la muqueuse/sous-muqueuse, sans adénopathies

pérectales en échoendoscopie et ayant un index mitotique faible (moins de 2 mitoses par 10 grands champs) [2]. Avec la mucoséctomie traditionnelle, le problème souvent posé est représenté par l'absence de marge de sécurité en profondeur pour affirmer le caractère complet de l'exérèse, ce qui occasionne une surveillance difficile parfois inutile.

Cette étude montre que la dissection sous-muqueuse endoscopique est supérieure à la mucoséctomie pour l'exérèse de petites tumeurs carcinoïdes du rectum (< 15 mm dans cette étude) en termes de résection Ro, et cela au prix d'un allongement très modéré de la durée de procédure. Cette technique n'induit pas d'augmentation de la morbidité.

Cependant, l'un des problèmes en pratique est que le diagnostic histologique de tumeur endocrine n'est pas toujours évoqué lors de l'endoscopie initiale et que la mucoséctomie est alors d'emblée réalisée pour « petit polype » rectal.

**Message à retenir :** Cette étude montre que la dissection sous-muqueuse endoscopique est supérieure à la mucoséctomie pour l'exérèse de petites tumeurs carcinoïdes du rectum en termes de résection histologique complète. Cette technique est donc à privilégier dès lors que ce diagnostic est posé.

### ► Références

[1] Park HW, Byeon JS, Park YS, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 2010;72:143-9.

[2] Tumeurs endocrines digestives. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Disponible online: snfge-asso.org

## Effet protecteur des AINS et des statines sur le risque de dégénérescence de l'œsophage de Barrett

Pascal Artru (Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon)

Contrairement à celle du carcinome épidermoïde de l'œsophage, l'incidence de l'adénocarcinome du bas-œsophage (AE) ne cesse d'augmenter dans les pays occidentaux. La lésion précancéreuse de l'AE est l'endobrachyœsophage (EBO) ou « œsophage de Barrett » qui survient chez 6-10 % des patients souffrant de RGO, et expose à un risque d'AE 30 à 125 fois plus élevé que la population générale.

L'effet protecteur quant à ce risque de dégénérescence des AINS, des statines et des IPP reste controversé avec, certes, un rationnel scientifique correct mais de simples études cas-témoins ou des études de cohorte aux faibles effectifs et au niveau de preuve limité. De nouvelles données sont disponibles grâce à l'analyse d'une vaste cohorte américaine que nous rapportons ici [1].

**Patients et méthodes :** Les patients ont été sélectionnés à partir de la base de données de plus de 150 hôpitaux de vétérans aux USA.

- La base d'échantillonnage était tous les patients de 18 à 90 ans avec EBO enregistrés entre janvier 2000 et décembre 2002.
- Tous les cas avec cancer œsogastrique détecté entre 1996 et 6 mois après le diagnostic d'EBO étaient éliminés.

- Les cas patients étaient représentés par les patients avec EBO porteur d'un AE diagnostiqué au moins 6 mois après l'enregistrement du diagnostic d'EBO et jusqu'en décembre 2004.
- Les cas contrôles étaient appareillés avec un ratio de 6/1 sur l'âge, le sexe et la date de diagnostic de l'EBO.
- Patients et contrôles sans notion de prise médicamenteuse étaient exclus.

**Résultats :** 11 823 patients avec nouveau diagnostic d'EBO ont été enregistrés en 2 ans. Dans la période de suivi, 116 ont développé un AE et ont été appariés avec 696 contrôles. Il s'agissait d'hommes à 97 %.

- Une **prescription d'IPP** était retrouvée chez 95 % des cas et 94 % des contrôles (NS), le plus souvent permanente depuis le diagnostic d'EBO (63,9 % des cas et 75,7 % des contrôles), sans rôle protecteur évident en analyse multivariée.
- Une **AINS ou de l'aspirine** était utilisé(e) significativement plus souvent chez les sujets-contrôle que les patients avec AE (59,1 % des contrôles vs 49,1 % des AE,  $p = 0,04$ ). Cette prescription était associée à une diminution d'incidence d'AE, y compris en analyse multivariée (Incidence Ratio 0,64 ; IC 95 : 0,42-0,97).

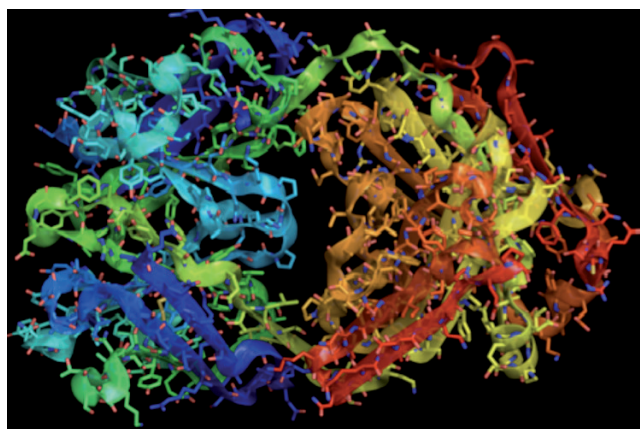
- **De même, les prescriptions de statines** étaient retrouvées chez 48,3 % des contrôles vs 35,3 % des cas avec une diminution d'incidence de 45 % (0,55 ; IC 95 : 0,36-0,86).

**Conclusion :** Même si ces résultats ne s'appliquent qu'aux sujets de sexe masculin et, surtout, demeurent à vérifier par des études prospectives d'intervention, on retiendra l'effet protecteur des AINS/aspirine et des statines chez des sujets avec EBO dont le reflux est contrôlé par IPP. Pour les statines, rappelons que cet effet protecteur est retrouvé pour de multiples localisations de cancers et demeure en cours d'évaluation thérapeutique dans le CHC dans une étude de la FFCD en cours.

**Message à retenir :** Les AINS, l'aspirine et les statines pourraient prévenir le risque de dégénérescence de l'endobrachyœsophage, ce qui ne semble pas être le cas des IPP.

### ► Référence

[1] Nguyen DM, Richardson P, El-Serag B. Medications (NSAIDs, statins, Proton Pump inhibitors) and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010;138:2260-6.



## Thérapies ciblées et cancers gastriques HER positifs : le trastuzumab (Herceptine®) enfonce le coin !

Astrid Lièvre (Boulogne-Billancourt)

En l'absence de progrès notable avec l'utilisation de chimiothérapies conventionnelles depuis la publication

des résultats de l'étude REAL-2 [1], la véritable avancée dans le traitement des cancers gastriques métastatiques ou

localement avancés est indéniablement représentée par l'émergence du trastuzumab (Herceptine®), anticorps anti-HER2

Tableau 1.

	Chimiothérapie (n = 290)	Chimiothérapie + trastuzumab (n = 294)	HR (IC 95 %)	p
Survie globale médiane (mois)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
SSP médiane (mois)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Taux de réponse (%)	35	47	–	0,0017
Durée de réponse (mois)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001
Temps jusqu'à progression (mois)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
<b>Analyse selon l'expression de HER2</b>				
IHC 0 ou 1+/FISH+ (n = 131)	8,7	10,0	1,07 (0,70-1,62)	
IHC 2+/FISH+ ou IHC 3+ (n = 446)	11,8	16,0	0,65 (0,51-0,83)	

utilisé depuis longtemps dans le traitement du cancer du sein. Les résultats de l'étude ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer), présentée pour la première fois à l'ASCO 2009 par Éric Van Cutsem, viennent enfin d'être publiés dans le *Lancet* [2].

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude multicentrique internationale de phase III randomisée contrôlée menée dans 24 pays (Europe, Asie, Amérique du Sud). Pour être inclus, les patients devaient présenter un cancer gastrique ou de la jonction œsogastrique avancé non-prétraité et surexprimant HER2. La tumeur était considérée HER2+ si elle présentait, soit un score 3+ en immunohistochimie (IHC), soit une score 2+ en IHC associé à une positivité en FISH.

Les patients étaient alors randomisés et recevaient :

- soit une chimiothérapie seule par 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> J1-J5) ou capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> x 2/ J1-J14) (selon le choix de l'investigateur) + cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup> à J1) toutes les 3 semaines pour un total de 6 cycles ;
- soit la même chimiothérapie associée à du trastuzumab (8 mg/kg puis 6 mg/kg/3 semaines), une stratification selon l'indice de performance, le schéma de chimiothérapie choisi, l'extension tumorale (métastatique ou localement avancée), le site tumoral (estomac ou jonction œsogastrique) et le caractère mesurable ou non de la tumeur. Le critère de jugement principal était la survie globale.

#### Résultats :

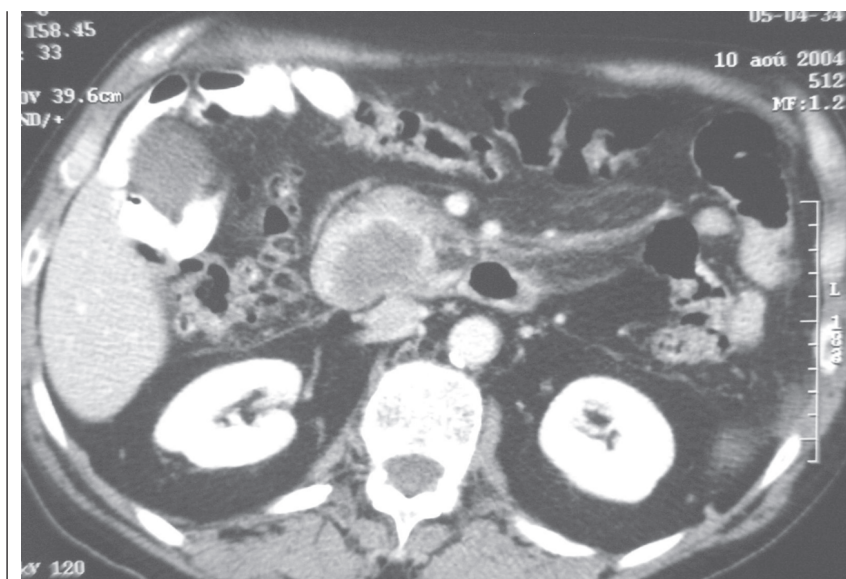
- Sur un total de 3803 tumeurs gastriques testées pour HER2 par IHC ou FISH, 810 (21 %) étaient HER2 positifs et 594 réunissaient tous les critères d'inclusion pour être randomisées dont 584 ont finalement reçu le traitement et ont été incluses dans l'analyse.
- Les caractéristiques cliniques étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement : OMS 0-1 : 90 %, estomac : 81 %, métastatique : 97 %, mesurable : 90 %. Plus de la moitié des patients inclus étaient asiatiques et 88 % ont reçu de la capécitabine plutôt que du 5-FU.
- La survie médiane était significativement meilleure dans le bras trastuzumab + chimiothérapie comparée à la chimiothérapie seule (13,8 *versus* 11,1 mois ; *p* = 0,0046), de même que la survie sans progression (6,7 *versus* 5,5 mois ; *p* = 0,0002), le taux de réponse objective (47 % *versus* 35 % ; *p* = 0,0017), le temps jusqu'à progression et la durée de réponse (Tableau 1).
- Les patients ayant une expression élevée de HER2 (IHC 2+/FISH+ ou IHC 3+) bénéficiaient de manière significative du trastuzumab, ce qui n'était pas le cas des patients ayant une faible expression de HER2 (IHC 0 ou 1+/FISH+) (Tableau 1).
- Le profil de toxicité était similaire dans les deux bras, sans majoration des effets secondaires liés à la chimiothérapie standard, ni insuffisance

cardiaque congestive symptomatique. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient aussi fréquents dans les deux bras, hormis la diarrhée plus fréquente avec le trastuzumab (9 % *versus* 4 %). Les réactions d'hypersensibilité liées au trastuzumab étaient rares (6 %), de même que les effets indésirables cardiaques.

**Message à retenir :** Ce vaste essai randomisé ouvre la voie des thérapies ciblées dans le traitement du cancer gastrique et fait apparaître le trastuzumab comme un nouveau standard possible en 1<sup>ère</sup> ligne à condition que la tumeur exprime fortement HER2 (en pratique : IHC 2+/FISH+ ou IHC 3+), ce qui, malheureusement, n'est finalement observé que dans une assez faible proportion de cas (au maximum 20 %).

#### ► Références

- [1] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
- [2] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.



## Cancer du pancréas métastatique : nouvel échec des biothérapies ! Deux essais négatifs évaluant le cetuximab et le bevacizumab

Laetitia Dahan (Marseille)

**A** lors que le standard de chimiothérapie de première ligne dans les adénocarcinomes pancréatiques a changé cette année pour les patients en bon état général et non-cholestatiques, depuis la communication des résultats de l'essai Prodigé 4/ Accord 11 évaluant le Folfirinox [1], l'utilisation des thérapies ciblées n'est toujours pas d'actualité dans cette indication. L'année 2005 avait été marquée par la publication de Moore *et al.* d'une phase III randomisée comparant la gemcitabine à la gemcitabine combinée à un inhibiteur de tyrosine-kinase anti-EGFR, l'erlotinib [2]. Cette étude montrait un allongement significatif de la médiane de survie globale (6,7 mois vs 5,91 mois,  $p = 0,025$ ), avec une survie à un an de 24 % dans le bras traitement combiné contre 17 % dans le bras gemcitabine seule. Néanmoins, les résultats de cette étude ont été beaucoup critiqués car le bénéfice en termes de survie médiane était très faible (15 jours environ) et le nombre de malades nécessaires a été augmenté en cours d'étude. Bien que l'association ait reçu l'AMM en 2007, cette combinaison thérapeutique n'a pas remplacé la gemcitabine dans nos pratiques ni dans nos référentiels.

Deux études de phase III randomisées ayant testé dans cette situation le cetuximab et le bevacizumab en association à la gemcitabine viennent d'être publiées dans le même numéro du *Journal of Clinical Oncology* [3,4].

**Cetuximab combiné à la gemcitabine en première ligne dans les adénocarcinomes pancréatiques métastatiques ou localement avancés** [3]

**Patients et méthodes :** Cette étude a inclus, entre janvier 2004 et avril 2006,

766 patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique ou localement avancé, OMS 0 à 2, ayant terminé une chimiothérapie adjuvante ne contenant pas de gemcitabine depuis plus de 6 mois. Les patients étaient randomisés pour recevoir, soit de la gemcitabine à 1000 mg/m<sup>2</sup>, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 ( $n = 371$ ), soit la même chimiothérapie combinée à du cetuximab à 400 mg/m<sup>2</sup> la première semaine puis 250 mg/m<sup>2</sup> de façon hebdomadaire ( $n = 372$ ). Le traitement était poursuivi jusqu'à progression. L'objectif principal était la survie globale, et les objectifs secondaires la survie sans progression, le temps jusqu'à échec du traitement, la réponse et les toxicités.

### Résultats :

- En intention de traiter, la médiane de survie globale était de 5,9 mois dans le bras gemcitabine contre 6,3 mois dans le bras traitement combiné (CI 95 %, HR = 1,06 [0,91-1,23] ;  $p = 0,19$ ). L'essai est donc négatif pour l'objectif principal. En termes de survie sans progression, il n'y avait pas de différence significative avec une SSP respectivement de 3 mois et 3,4 mois (CI 95 %, HR = 1,07 [0,93-1,24] ;  $p = 0,18$ ). De même, le taux de réponse n'était pas différent, respectivement 14 % et 12 % ( $p = 0,59$ ). Le temps jusqu'à échec du traitement était amélioré avec 2,3 mois dans le bras gemcitabine/cetuximab contre 1,8 mois dans le bras gemcitabine seule (CI 95 %, HR = 1,21 [1,04-1,40] ;  $p = 0,006$ ).
- Il n'y avait pas de différence significative en termes de toxicité sévère entre les deux bras (16 % dans le bras combiné contre 11 % dans le bras

gemcitabine seule). En revanche, le bras gemcitabine/cetuximab était associé à un taux plus important de réaction allergique et de rash cutané.

- Parmi les patients inclus, 595 tumeurs ont pu être analysées pour le statut EGFR en immunohistochimie et 92 % (547 patients) étaient positifs. L'analyse de cette sous-population n'a pas mis en évidence de différence de survie entre les deux bras de traitement.

**Commentaires :** La mutation Kras est un facteur de résistance connu aux anticorps monoclonaux anti-EGFR tel que le cetuximab dans le cancer colorectal. L'existence d'un taux très élevé de mutation Kras dans l'adénocarcinome pancréatique (85 % à 100 % selon les études) peut expliquer que cette étude soit totalement négative. Par ailleurs, la différence significative observée sur le temps jusqu'à échec du traitement peut être expliquée par la connaissance de l'investigateur du traitement administré au patient.

**Bevacizumab associé à la gemcitabine en première ligne dans les adénocarcinomes pancréatiques métastatiques** [4]

**Patients et méthodes :** 602 patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique ou localement avancé, OMS 0 à 2, ayant terminé une chimiothérapie adjuvante ne contenant pas de gemcitabine depuis plus de 4 semaines ont été inclus de juin 2004 à avril 2006. Ils étaient randomisés pour recevoir, soit de la gemcitabine à 1000 mg/m<sup>2</sup>, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 associée à un placebo ( $n = 300$ ), soit la même chimiothérapie combinée à du bevacizumab à 10 mg/kg à J1 et J15 de chaque cycle ( $n = 302$ ).

	Phillip <i>et al.</i>			Kindler <i>et al.</i>		
	Gem	Gem/CTX	<i>p</i>	Gem/placebo	Gem/Beva	<i>p</i>
Survie globale (mois)	5,9	6,3	0,19	5,9 [5,1-6,9]	5,8 [4,9-6,6]	0,95
Survie sans progression (mois)	3,0	3,4	0,18	2,9 [2,4-3,7]	3,8 [3,4-4,0]	0,075
Temps à échec du traitement (mois)	1,8	2,3	0,006			
Réponse objective (%)	14	12	0,59	13	10	NS

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression. L'objectif principal était la survie globale, et les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, la réponse et les toxicités.

#### Résultats :

- En intention de traiter, la médiane de survie globale était de 5,9 mois (CI 95 % [5,1-6,9]) dans le bras gemcitabine/placebo contre 5,8 mois dans le bras gemcitabine/bevacizumab (CI 95 % [4,9-6,6]) ( $p = 0,95$ ). En termes de survie sans progression, il y avait une tendance non-significative en faveur du bras bevacizumab avec une SSP respectivement de 2,9 mois (CI 95 % [2,4-3,7]) et 3,8 mois (CI 95 % [3,4-4,0]) ( $p = 0,075$ ). Le taux de réponse n'était pas différent, respectivement 13 % et 10 %.
- Il y avait une différence significative en termes de toxicité sévère entre les deux bras avec plus d'hypertension grades 3-4 dans le bras bevacizumab (10 % contre 3 % ;  $p < 0,001$ ) et plus de protéinurie (5 % contre 1 % ;  $p = 0,002$ ). Il n'y avait pas plus de thrombose dans le bras bevacizumab.

**Message à retenir :** L'adjonction du cetuximab ou du bevacizumab à une chimiothérapie de première ligne par gemcitabine dans les adénocarcinomes pancréatiques métastatiques ou localement avancés n'améliore pas la survie globale. Une chimiothérapie seule peut être recommandée en première intention par Folfirinox chez les patients OMS 0-1 avec une bilirubinémie  $< 1,5N$  et par gemcitabine chez les autres.

#### ► Références

- [1] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Ducreux M, Bouché O, Guimbaud R, Becouarn Y, Montoto-Grillot C, Gourgou-Bourgade S, Adenis A. Randomized phase III trial comparing Folfirinox versus gemcitabine as first line treatment for metastatic adenocarcinoma: preplanned interim analysis results of the prodige 4/accord trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010;28:4010.
- [2] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M,

Parulekar W. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007 May 20;25(15):1960-6.

[3] Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, Rowland KM, Atkins JN, Mirtsching BC, Rivkin SE, Khorana AA, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Abbruzzese JL, Blanke CD. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010 Aug 1;28(22):3605-10.

[4] Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, Innocenti F, Mulcahy MF, O'Reilly E, Wozniak TF, Picus J, Bhargava P, Mayer RJ, Schilsky RL, Goldberg RM. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010 Aug 1;28(22):3617-22.



Les résultats de l'essai britannique ABC 02 (*Advanced Biliary Cancer*) sont-ils transposables au pays du Soleil-Levant ?

## Cholangiocarcinomes avancés : gemcitabine-cisplatine, le doublet gagnant au Japon aussi !

Bruno Buecher (Institut Curie, Paris)

Les résultats de l'essai britannique de phase III ABC-02 (*Advanced Biliary Cancer* 02) ont été récemment publiés dans le *New England Journal of Medicine* [1] et rapportés dans notre revue. Ils concluaient à la supériorité de l'association Gemcitabine + Cisplatine par rapport à une monochimiothérapie par Gemcitabine pour le traitement des cholangiocarcinomes avancés non résécables. En ce qui concerne la combinaison, le cisplatine était administré en ambulatoire à la dose unitaire hebdomadaire de 25 mg/m<sup>2</sup> et la tolérance était globalement satisfaisante de telle sorte que cette chimiothérapie est maintenant considérée comme un nouveau standard dans cette indication. L'étude japonaise d'Okusaka *et al.* a évalué l'activité de ces deux chimiothérapies dans une étude de phase II randomisée multicentrique [2] dont nous rapportons les résultats ici.

Au total **83 patients issus de 9 centres** ont été inclus dans cette étude entre septembre 2006 et octobre 2008 et traités, soit par Gemcitabine (groupe GEM ; n = 41), soit par l'association Gemcitabine + Cisplatine (Groupe GEM + CDDP ; n = 42). Il s'agissait majoritairement de patients atteints de cholangiocarcinomes de la vésicule biliaire (n = 32 ; 38,5 % de l'effectif) ou des voies biliaires intrahépatiques (n = 28 ; 33,7 % de l'effectif) ; plus rarement des voies biliaires extra-hépatiques (n = 19 ; 22,9 % de l'effectif). Quatre (4) patients, soit 4,8 % de l'effectif, étaient porteurs d'ampullomes vatiériens. Pour 21 patients (soit 25,3 % de l'effectif), il s'agissait d'une récurrence tumorale après un traitement à visée curative. Parmi les 62 autres patients, 49 (soit 79 %) étaient métastatiques. Il n'existait pas de différence entre les patients des 2 groupes pour les caractéristiques démogra-

phiques, l'état général (PS 0 *versus* PS 1), la fréquence de la chirurgie antérieure, l'extension de la maladie, ni pour la localisation tumorale primitive en dehors des 4 patients atteints d'ampullomes vatiériens qui étaient tous traités par l'association GEM + CDDP.

Les **modalités de la chimiothérapie** étaient rigoureusement identiques à celles de l'essai britannique :

- **Groupe GEM** : perfusion hebdomadaire de 30 min à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup>, 3 semaines sur 4 (durée d'un cycle 4 semaines ; J1 = J29).
- **Groupe GEM + CDDP** : perfusion de CDDP à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> (en 1 heure), suivie d'une perfusion de GEM à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> (en 30 min), 2 semaines sur 3 (durée d'un cycle 3 semaines ; J1 = J22).

Dans les 2 groupes, la chimiothérapie était donc administrée sur un mode ambulatoire jusqu'à progression tumorale, toxicité inacceptable ou refus du patient et pour une durée maximale de 48 semaines (soit 16 cycles de GEM+CDDP ou 12 cycles de GEM). L'évaluation de la réponse tumorale était basée principalement sur les données d'un scanner réalisé toutes les 6 semaines (critères RECIST).

Au total, le nombre médian de cycles de chimiothérapie administrés était de 6 dans le groupe GEM+CDDP et de 4 dans le groupe GEM. La durée du traitement a été de 48 semaines pour 3 patients du groupe GEM+CDDP et 4 patients du groupe GEM. **La tolérance du traitement** était globalement satisfaisante avec une toxicité digestive (à type d'anorexie, de nausées et de vomissements) et hématologique plus fréquente chez les malades traités par l'association GEM + CDDP.

Les **paramètres d'activité** sont rapportés dans le tableau 1.

Les taux de réponse objective (RC + RP) et de contrôle de la maladie tumorale (RC + RP + SD) étaient de 19,5 % et de 68,3 % respectivement chez les malades du groupe GEM+CDDP ; de 11,9 % et de 50,0 % respectivement chez les malades du groupe GEM. La médiane de survie sans progression était de 5,8 mois et de 3,7 mois dans les groupes GEM+CDDP et GEM respectivement ; le taux de survie sans progression à 6 mois de 47,3 % et de 27,7 % respectivement. En ce qui concerne la survie globale, elle était en médiane de 11,2 mois (survie globale à 1 an de 39 %) pour les malades du groupe GEM+CDDP et de 7,7 mois (survie globale à 1 an de 31 %) pour les malades du groupe GEM. L'interprétation des données relatives à la survie globale doit prendre en compte l'administration d'une chimiothérapie de seconde ligne chez la majorité des patients des deux groupes.

L'examen des résultats en fonction de la localisation tumorale indique que les patients atteints de cholangiocarcinomes de la vésicule biliaire ont, comme attendu, un pronostic plus péjoratif que ceux atteints de cholangiocarcinomes d'un autre type, et suggère un bénéfice de l'association GEM+CDDP dans les deux groupes. De même, alors que le pronostic des patients diagnostiqués à un stade d'emblée avancé est plus péjoratif que celui des patients récidivant après chirurgie, le bénéfice de l'association GEM+CDDP serait observé dans les deux groupes.

**Au total, les données de cette étude sont en faveur de la supériorité de l'association GEM+CDDP par rapport à la GEM seule chez les malades japonais atteints**

Tableau 1. Paramètres d'efficacité des chimiothérapies de type Gemcitabine + Cisplatine (GEM+CDDP) et Gemcitabine monothérapie (GEM) dans le contexte des cholangiocarcinomes avancés

Modalité thérapeutique	GEM+CDDP <sup>1</sup>	GEM <sup>2</sup>
Effectif	41	43
Taux de réponse % (IC 95 %)		
– RO (RC+RP)	19,5 (8,8-34,9)	11,9 (4,0-25,6)
– Contrôle (RC+RP+SD)	68,3 (51,9-81,9)	50,0 (34,2-65,8)
Survie sans progression		
– Médiane (IC 95 %)	5,8 mois (4,1-8,2)	3,7 mois (2,1-5,3)
– à 1 an (IC 95 %)	47,4 % (31,4-63,4)	27,7 % (14,0-41,5)
Survie globale		
– Médiane (IC 95 %)	11,2 mois (9,1-12,5)	7,7 mois (6,1-11,0)
– à 1 an (IC 95 %)	39,0 % (23,7-54,4)	31,0 % (17,0-44,9)

1 – Association Gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8) + Cisplatine (25 mg/m<sup>2</sup> ; J1, J8) (J1=J22)

2 – Gemcitabine monothérapie (1 000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J15) (J1=J29)

**de cholangiocarcinomes avancés non opérables.** Ces résultats sont donc cohérents avec ceux de la vaste étude britannique ABC 02 récemment publiés. Il s'agit d'une information intéressante (bien

qu'elle soit issue d'une étude de phase II) puisqu'il est maintenant acquis que les résultats des essais doivent prendre en compte le contexte ethno-géographique. L'absence de « transposabilité » systé-

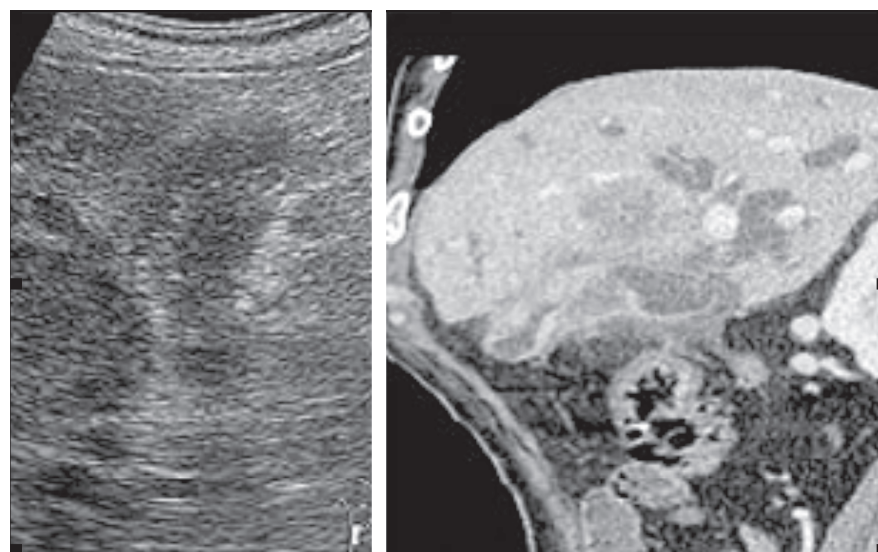
matique des résultats obtenus dans une population à une autre a été récemment illustrée par les résultats de l'étude AVAGAST qui testait l'intérêt de l'association du bevacizumab à la chimiothérapie (association capécitabine ou 5-FU + cisplatine) dans le traitement du cancer gastrique avancé.

**Message à retenir :** L'association Gemcitabine-Cisplatine dont la supériorité par rapport à la Gemcitabine seule pour le traitement des cholangiocarcinomes avancés a été récemment démontrée dans l'essai britannique ABC-02, semble également active chez les patients japonais.

#### ► Références

[1] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;326:1273-81.

[2] Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469-74.



Association Gemcitabine-Oxaliplatine pour le traitement palliatif des cancers de la vésicule biliaire avancés ?

L'équipe indienne de Sharma *et al.* a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie par 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) ou association de Gemcitabine et d'Oxaliplatine (GEMOX) par rapport à une prise en charge symptomatique exclusive dans le contexte des cancers de la vésicule biliaire avancés, non opérables. L'étude rapportée dans un numéro d'octobre du *Journal of Clinical Oncology*

est monocentrique (New Delhi), randomisée, à trois bras ayant inclus 82 patients.

#### Patients et méthodes :

– Il s'agissait, dans tous les cas, de malades jugés inopérables en raison de l'évolution locorégionale et/ou métastatique dont l'état général était conservé ou peu altéré (PS ≤ 2).

– Il n'existait pas de différence significative entre les patients des 3 bras (Soins de supports vs 5FU/AF vs mGEMOX) pour le sexe (large prédominance féminine, correspondant à environ 80 % de l'effectif dans les différents groupes), ni pour les différents paramètres biologiques. La présence de « multiples lésions hépatiques » était observée dans 56 %, 47 % et 73 % des cas respectivement (NS).

## Cancers avancés de la vésicule biliaire : place au GEMOX !

Bruno Buecher  
(Institut Curie, Paris)

- Un traitement chirurgical antérieur avait été réalisé chez 30 %, 29 % et 38 % des patients respectivement (NS). Le pourcentage de malades ayant bénéficié de l'administration d'une chimiothérapie ou ayant eu une radiothérapie dans les différents groupes n'était pas précisé. Ces traitements ne correspondaient pas à des critères d'inéligibilité sous réserve d'un délai minimal de 6 mois entre la fin de leur administration et l'inclusion dans le présent essai.
- Une prise en charge symptomatique était mise en place dans tous les cas. Elle était exclusive pour 27 malades (groupe « Soins de support ») ; associée à une chimiothérapie par 5-Fluorouracile/acide folinique pour 28 malades (groupe 5-FU/AF) ou par l'association Gemcitabine + Oxaliplatine pour 26 malades (groupe mGEMOX). Le 5-Fluorouracile était administré sous la forme d'une injection IV bolus hebdomadaire de 425 mg/m<sup>2</sup> associée à de l'acide folinique à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> ; la Gemcitabine et l'Oxaliplatine aux doses de 900 mg/m<sup>2</sup> et de 80 mg/m<sup>2</sup> respectivement à J1 et J8 toutes les 3 semaines (J1 = J22). La durée maximale de la chimiothérapie était de 30 semaines pour le 5-FU/AF et de 6 cycles, soit 18 semaines pour l'association GEMOX.
- Pour les malades traités par chimiothérapie, l'évaluation de la réponse tumorale au scanner (critères RECIST) était prévue à « mi-parcours » et à la fin théorique de la séquence thérapeutique, soit à 15 et 30 semaines pour le groupe 5-FU/AF, à 9 et 18 semaines pour le groupe mGEMOX puis tous les 3 mois. Des scanners étaient également réalisés à 15 et 30 semaines puis tous les 3 mois chez les malades traités de façon purement symptomatique.
- Il n'y avait pas de *cross over* possible à progression et pas de traitement par une nouvelle ligne de chimiothérapie d'une façon générale.

**Toxicité :** La seule différence significative relative à la toxicité des 2 modalités de chimiothérapie était la cytolyse hépatique qui était observée uniquement chez les malades traités par l'association mGEMOX (4 patients, soit 15 % de l'effectif). Une toxicité hématologique de grade 3 ou 4 était observée chez 10 malades de ce groupe (soit 38,5 % de l'effectif) (vs 2 malades traités par 5-FU/AF) dont 2 ont présenté une neutropénie fébrile d'évolution favorable sous traitement antibiotique. Une toxicité neurologique de grade 3 était observée chez 3 patients traités par l'association mGEMOX (11 % de l'effectif).

**Efficacité :** Les paramètres d'activité des chimiothérapies sont rapportés dans le tableau 1.

- Le taux de réponses tumorales objectives, évalué selon les critères RECIST, était significativement augmenté chez les malades traités par l'association mGEMOX par rapport aux malades traités par 5-FU/AF ou de façon purement symptomatique (30,7 % vs 14,3 % vs 0 % respectivement ;  $p = 0,003$ ). Deux malades du groupe mGEMOX (soit 7,7 % de l'effectif) avaient une réponse complète radiologique. Une exérèse chirurgicale a pu être réalisée, dans un second temps, chez un malade du groupe 5-FU/AF et chez 2 malades du groupe mGEMOX dont un était en réponse histologique complète.
- La survie médiane et la survie sans progression des patients traités par l'association mGEMOX étaient significativement augmentées par rapport à celles des patients traités par soins de support exclusifs. Au contraire, la chimiothérapie par 5-FU/AF ne permettait pas d'amélioration significative de ces paramètres.
- À l'issue du suivi, 24 patients étaient vivants dont 3 sans maladie (1 patient traité par 5-FU/AF ; 2 patients traités par mGEMOX). Une survie supérieure à 1 an était observée chez 3, 4 et 8 patients traités respectivement par soins de supports exclusifs, 5-FU/AF ou mGEMOX.

Les auteurs concluent au bénéfice d'une chimiothérapie associant Gemcitabine et

Oxaliplatine par rapport à une prise en charge symptomatique exclusive chez les patients porteurs de cancers de la vésicule biliaire avancés non résécables à l'état général conservé. Les résultats de cette étude (portant sur un effectif restreint de malades mais ayant l'intérêt de s'intéresser spécifiquement aux cancers de la vésicule biliaire) sont cohérents avec ceux de deux essais récemment publiés concluant à l'efficacité de l'association Gemcitabine + Cisplatine dans le traitement des cholangiocarcinomes avancés (et à la supériorité de cette association par rapport à la Gemcitabine seule dans ce contexte) [2,3].

Un certain nombre de réserves doit être cependant mentionné : imprécisions concernant les traitements antérieurs par chimiothérapie et/ou radiothérapie et les critères retenus pour définir la non résécabilité ; absence de concordance entre les 3 groupes de patients pour la chronologie de l'évaluation de la réponse tumorale au scanner... et, surtout, absence d'étude de la qualité de vie dans ce contexte palliatif. La toxicité significative, en particulier hématologique, de la chimiothérapie de type mGEMOX doit être mentionnée. Enfin, les résultats décevants de la chimiothérapie par 5-FU/AF pourraient s'expliquer par le mode d'administration retenu et ne sont probablement pas transposables aux « schémas infusionnels » d'administration.

Tableau 1. Paramètres d'efficacité des chimiothérapies de type 5-Fluorouracile (+ acide folinique ; 5-FU/AF) et association Gemcitabine + Oxaliplatine (mGEMOX) dans le contexte des cancers de la vésicule biliaire avancés

Modalité thérapeutique	Soins de supports	5-5FU/AF	mGEMOX	<i>p</i>
<b>Effectif</b>	27	28	26	
<b>Survie globale (mois)</b>				
- Médiane (IC 95 %)	4,5 (0,2-8,8)	4,6 (3,0-6,2)	9,5 (5,0-14,0)	0,039
- HR* (IC 95) ; <i>p</i>	-	0,82 (0,45-1,51) <i>p</i> = 0,53	0,44 (0,22-0,86) <i>p</i> = 0,01	
<b>Survie sans progression</b>				
- Médiane (mois)	2,8 (1,8-3,8)	3,5 (3,2-3,8)	8,5 (5,7-11,3)	< 0,001
- HR* (IC 95) ; <i>p</i>	-	0,72 (0,39-1,34) <i>p</i> = 0,29	0,28 (0,14-0,56) <i>p</i> < 0,001	
<b>Taux de réponse (%)</b>				
- RC	0	0	7,7	0,003
- RP	0	14	23	
- RC + RP	0	14	30,7	

\* Risque relatif correspondant à l'évènement considéré (décès pour la survie globale ; progression tumorale pour la survie sans progression) pour les malades traités par chimiothérapie (5FU/AF ou mGEMOX) par rapport aux malades traités par soins de supports exclusifs)

**Message à retenir :** L'association Gemcitabine-Oxaliplatine est active dans le traitement des cancers de la vésicule biliaire avancés. Elle serait supérieure à une prise en charge symptomatique exclusive et doit être envisagée lorsque l'état général est conservé.

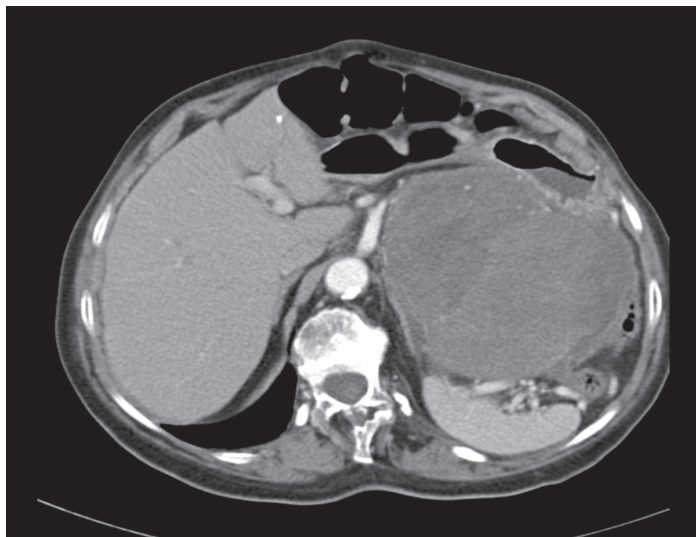
### ► Références

[1] Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010;28:4581-6.

[2] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gem-

citabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;326:1273-81.

[3] Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469-74.



## BFR14 : une étude française phare dans les GIST avancées

Bruno Landi (Paris)

L'étude BFR14 est une étude prospective multicentrique du *Groupe Sarcome Français* qui pose la question de la durée optimale du traitement par imatinib (Glivec®) chez les patients ayant une GIST avancée. Cette étude est unique en son genre et a fait l'objet de multiples présentations du fait de la richesse des informations qu'elle a apportées. Cette publication de Le Cesne *et al.* rapporte les résultats de l'évolution après randomisation entre interruption et poursuite du traitement après 3 ans d'imatinib chez les malades stables ou répondeurs [1]. L'essai était initialement conçu pour une randomisation à 1 an qui a déjà été rapportée et a ensuite été amendée pour pouvoir se poursuivre [2].

**Patients et méthodes :** L'étude BFR14, débutée en 2002 (fin des inclusions en 2009) a inclus 434 patients. Les patients stables ou répondeurs après 3 ans d'imatinib à 400 mg/jour étaient randomisés entre interruption du traitement jusqu'à progression de la maladie et poursuite du traitement. Les patients progressifs après interruption du traitement reprenaient l'imatinib au même dosage. Parmi les 434 patients inclus, 235 n'avaient pas atteint 3 ans de suivi lors de la randomisation, 149 n'ont pas pu

être randomisés du fait d'une progression, d'un décès, de l'inclusion dans le bras « arrêt » à 1 an ou d'un refus d'interrompre l'imatinib. Il était prévu que 50 patients ayant une maladie contrôlée soient éligibles pour une randomisation à 3 ans, et une analyse intermédiaire était prévue. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression.

**Résultats :** Cinquante (50) patients ont donc été randomisés entre juin 2005 et mai 2007, 25 dans chaque groupe. Après un suivi médian de 35 mois fin 2009, les principaux résultats peuvent être résumés de la manière suivante :

- l'interruption de l'imatinib chez les patients non progressifs après 3 années de traitement est associée à un risque élevé de reprise évolutive rapide (21 sur 25 patients dans le groupe « arrêt » versus 7 sur 25 en cas de « poursuite »). La survie sans progression (PFS) 2 ans après la randomisation était de 16 % dans le groupe « arrêt » versus 80 % dans le groupe « poursuite » du traitement ( $p < 0,0001$ ). La PFS médiane était de 9 mois seulement dans le groupe « arrêt » ;
- la reprise de l'imatinib chez les patients ayant progressé dans les bras « arrêt »

a permis un nouveau contrôle tumoral chez 100 % des patients (un patient n'ayant pas repris le traitement et mort par suicide) ;

- l'arrêt de l'imatinib ne semble pas influencer le délai d'apparition d'une résistance. En effet, le temps jusqu'à résistance au traitement (première progression dans le bras « poursuite », seconde dans le bras « arrêt ») est similaire dans les 2 groupes ;
- l'incidence des résistances secondaires dans le bras « poursuite du traitement » décroît avec le temps d'administration de l'imatinib. Ainsi, chez ces patients déjà traités 3 ans, la PFS à 2 ans était de 80 % alors que la PFS à 2 ans en début de traitement est de l'ordre de 50 % et de 61 % chez les patients non progressifs après 1 an de traitement [2] ;
- en revanche, dans le bras « arrêt », l'étude démontre que les progressions sont aussi fréquentes et rapides, que l'imatinib soit arrêté après 1 an ou 3 ans. En effet, les deux courbes de PFS des bras « interruption » des patients randomisés après 1 an et 3 ans sont superposables ;
- la survie globale est similaire dans les 2 groupes (92 % et 96 % à 2 ans) ;

- les résultats observés sont superposables dans le sous-groupe de patients en réponse complète (par l'imatinib ou plus souvent postopératoire après résection de métastases).

**Commentaires :** Les résultats obtenus initialement ayant montré la nécessité de poursuivre l'imatinib au-delà d'un an en cas de contrôle de la maladie, la même question a été posée pour les patients non progressifs après 3 ans d'imatinib.

Les résultats sont tout à fait superposables dans le bras « arrêt » de l'imatinib, avec une reprise évolutive fréquente et rapide.

L'arrêt de l'imatinib ne semble pas influencer le délai d'apparition d'une résistance secondaire ou la survie globale, mais les auteurs insistent sur le fait que la taille de l'étude ne permet pas de répondre, de manière formelle, à cela.

Sur la base de ces résultats, la randomisation à 3 ans a été suspendue et tous les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression. Un nouvel amende-

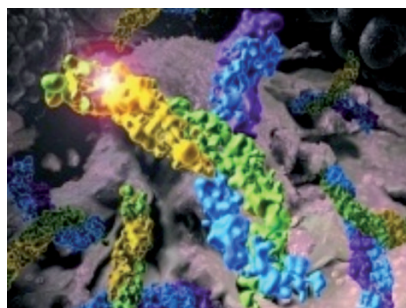
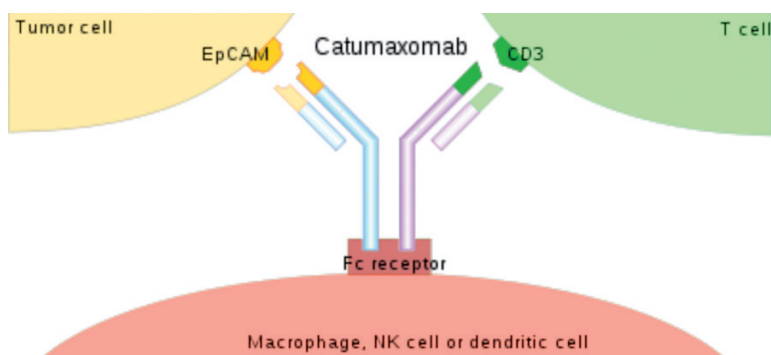
ment a permis que les patients non progressifs 5 ans après leur inclusion et non randomisés à un ou trois ans, soient randomisés entre « arrêt » et « poursuite ». Les résultats de cet essai fournissent des informations que l'on serait enclins à appliquer en situation adjuvante, notamment dans les GIST à haut risque de récurrence (intérêt d'un traitement de plus d'un an ?).

**Message à retenir :** En cas de GIST à un stade avancé et non progressive sous traitement, l'arrêt après 3 ans du traitement par imatinib est associé à un risque élevé et rapide de reprise évolutive de la maladie et n'est donc pas recommandé. En revanche, il ne semble pas délétère en termes de résistance secondaire et de survie globale, même si l'essai n'a pas la puissance nécessaire pour l'affirmer. Un arrêt de traitement n'est justifié que dans des cas particuliers (par exemple, toxicité gênante) ou dans le cadre d'essais thérapeutiques.

## ► Références

[1] Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:942-9.

[2] Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1107-13.



## Le catumaxomab dans la prise en charge des ascites néoplasiques. Une thérapie ciblée en voie de détrôner la ponction d'ascite !

Géraldine Perkins (Hôpital Cochin, Paris)

L'ascite maligne est une complication fréquente des cancers glandulaires avancés, et apparaît de très mauvais pronostic. La chimiothérapie systémique n'a jamais montré une grande efficacité et, seule, la cytoréduction péritonéale avec ou sans chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique, applicable trop peu souvent dans certains types tumoraux, peut améliorer les survies sans rechute et à

5 ans. Le traitement symptomatique le plus employé des ascites malignes reste à ce jour la paracentèse, mais les ponctions répétées ne sont pas dénuées de risque et n'apportent qu'un soulagement temporaire.

Le catumaxomab est un anticorps monoclonal trifonctionnel dirigé spécifiquement contre la molécule d'adhésion

cellulaire épithéliale (EpCAM) et l'antigène CD3. L'antigène EpCAM est surexprimé dans la plupart des carcinomes. Le CD3 est exprimé sur un récepteur membranaire des lymphocytes T mature. Un troisième site de liaison fonctionnelle, au niveau du fragment Fc du catumaxomab, permet aussi à la molécule d'interagir avec les cellules immunitaires accessoires par le biais des récepteurs Fcγ.

Grâce au catumaxomab, les cellules tumorales, les lymphocytes T et les cellules immunitaires accessoires se retrouvent à proximité immédiate les uns des autres. Ainsi, une réaction immunologique concertée contre les cellules tumorales est induite, faisant intervenir différents mécanismes d'action tels que l'activation des lymphocytes T, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), la cytotoxicité dépendant du complément (CDC) et la phagocytose, ceci pouvant aboutir à la destruction des cellules tumorales.

L'étude ici rapportée [1] est le premier essai prospectif randomisé comparant l'injection intrapéritonéale de catumaxomab associée à la paracentèse seule, afin de déterminer l'efficacité et la tolérance de ce traitement dans les ascites malignes épithéliales.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude de phase II/III ouverte incluant des patients présentant une ascite maligne symptomatique, secondaire à un cancer épithélial, sans traitement antitumoral en cours et nécessitant des paracentèses à visée symptomatique.

Les patients étaient randomisés à 2 pour 1 entre le groupe paracentèse et catumaxomab et le groupe paracentèse seule, et stratifiés par type de cancer (ovarien et non ovarien). Dans le groupe catumaxomab, après l'évacuation de l'ascite, une injection de catumaxomab était administrée en intrapéritonéal pendant 4 à 6 heures, à la dose de 10, 20, 50 et 150 µg à J0, J3, J7 et J10 respectivement. Le groupe contrôle était traité par une paracentèse seulement à J0. Dans les 2 groupes, une nouvelle paracentèse était effectuée en cas de besoin.

L'objectif principal était la survie sans ponction. Les objectifs secondaires incluaient le temps jusqu'à la prochaine ponction, l'amélioration des symptômes liés à l'ascite, et la survie globale. Le nombre de cellules tumorales EpCAM+ par 10<sup>6</sup> cellules dans l'ascite était également mesuré avant et après traitement.

**Résultats :** Pendant 2 ans, un total de 258 patients (85 dans le groupe catumaxomab/ 44 dans le groupe paracentèse seule) ont été randomisés par 75 centres, dans 13 pays. Les principaux types de cancer étaient ovarien (N = 129 ; 50 %), gastrique (N = 66 ; 51 %), mammaire (N = 13 ; 10 %), pancréatique (N = 9 ; 7 %), colique (N = 8 ; 6 %) et endométrial (N = 6 ; 5 %). Plus de 80 % des patients ont reçu les 4 injections de catumaxomab.

- La survie sans ponction était plus longue chez les patients recevant du catumaxomab par rapport au bras contrôle (médiane : 46 vs 11 jours ; HR = 0,254 ;  $p < 0,0001$ ) ainsi que la durée médiane à la prochaine ponction (77 vs 13 jours ; HR = 0,169 ;  $p < 0,0001$ ).
- Les symptômes liés à l'ascite étaient moindres dans le groupe traité.
- La survie globale était augmentée de façon non significative dans le groupe catumaxomab (72 vs 68 jours,  $p = 0,0846$ ) mais, de façon significative, dans le sous-groupe des cancers gastriques (71 vs 44 jours ;  $p = 0,0313$ ).
- Le taux de cellules EpCAM+ lors de la deuxième ponction était diminué de façon significative dans le groupe catumaxomab ( $p = 0,0012$ ) ainsi que le volume de l'ascite.
- Les principaux effets secondaires liés au catumaxomab étaient les symptômes liés au relargage de cytokines et les douleurs abdominales.

**Commentaire :** Sur le plan conceptuel, le catumaxomab est une molécule séduisante dans la prise en charge des ascites malignes et plus largement des carcinoses péritonéales.

Dans cette étude, le catumaxomab n'a pas majoré la survie globale en dehors du sous-groupe des cancers gastriques, mais ce traitement a permis d'améliorer la qualité de vie chez l'ensemble des patients en réduisant le nombre de ponctions évacuatrices. Son utilisation est actuellement indiquée pour le traitement intrapéritonéal de l'ascite maligne chez les patients atteints de carcinomes EpCAM+ lorsque le traitement standard n'est pas disponible ou utilisable.

Des essais à plus grande échelle sont cependant indispensables notamment pour les ascites malignes en relation avec les différents types de cancers digestifs ainsi que des études visant à intégrer le catumaxomab dans la prise en charge des carcinoses péritonéales à un stade plus précoce.

## ► Référence

[1] Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviciene B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmittel A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A, Parsons SL. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase I/II. *Int J Cancer* 2010 Nov 1;127(9):2209-21.

# La littérature en bref...

Astrid Lièvre (Boulogne-Billancourt)

## FOLFOXIRI plus bevacizumab en 1<sup>ère</sup> ligne du cancer colorectal métastatique : une phase II qui décoiffe !

Après avoir démontré la supériorité de la trithérapie conventionnelle par FOLFOXIRI (5-FU, oxaliplatine, irinotecan) sur le FOLFIRI en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique du cancer colorectal métastatique [1], l'équipe d'Alfredo Falcone poursuit ses tentatives de traitement optimisé avec l'évaluation, dans une étude de phase II, de l'association FOLFOXIRI plus bevacizumab (5 mg/kg tous les 14 jours) chez 57 patients ayant des métastases jugées non résécables [2]. Cette association était administrée pour une durée maximale de 6 mois, suivie, pour 37 patients, d'une période de maintenance par bevacizumab seul à la même dose. Le critère principal de jugement était la survie sans progression à 10 mois.

Après un suivi médian de 28,8 mois, le taux de survie sans progression était de 74 % (médiane : 13,1 mois) et la survie globale de 30,9 mois. Le taux de réponse objective, chez ces patients sélectionnés, était impressionnant puisque 12 % des patients ont eu une réponse complète et 65 % une réponse partielle, ce qui représentait un taux de réponse objective de 77 %. Tous les autres patients avaient une stabilisation de leur maladie au moment de l'analyse, d'où un taux de contrôle de la maladie de 100 %. Par ailleurs, 26 % des patients (n = 15) ont pu avoir une résection secondaire de leurs métastases. Ce taux passait à 40 % (n = 12) chez les 30 patients avec métastases hépatiques isolées. Ces bons résultats ont évidemment été obtenus au prix d'effets secondaires sévères (grade 3 ou 4) fréquents pendant le traitement d'induction (neutropénie : 49 %, diarrhée : 14 %, thrombose veineuse : 7 %, HTA : 11 %), dont 6 effets indésirables sérieux. Ces effets indésirables étaient moins importants pendant le traitement de maintenance par bevacizumab mais un cas d'infarctus du myocarde en rapport avec une thrombose coronarienne a tout de même été rapporté.

### ► Références

[1] Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.

[2] Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:845-52.

## Supériorité de l'association bevacizumab-capécitabine sur la capécitabine en monothérapie en première ligne dans une étude de phase III randomisée : une option possible chez les patients ayant un cancer colorectal avec métastases non résécables

Cet essai de phase III international [1] a randomisé 471 patients avec cancer colorectal non prétraité pour recevoir, soit de la capécitabine (C) (1 000 ou 1 250 mg/m<sup>2</sup> × 2/jour 2 semaines sur 3), soit l'association capécitabine-bevacizumab (CB) (7,5 mg/kg toutes les 3 semaines), soit l'association capécitabine-bevacizumab-mitomycine C (CBM) avec, pour objectif principal, la survie sans progression. La toxicité était comparable dans les 3 bras hormis pour le syndrome mains-pieds, plus fréquent dans les bras CB et CBM (77 % et 78 %) que dans le bras C (66 %). Les thromboses artérielles de tous grades étaient également plus fréquentes dans les bras contenant du bevacizumab (5,7 % vs 0,6 %). La survie sans progression était significativement plus longue chez les patients recevant l'association capécitabine plus bevacizumab comparée au bras capécitabine seule (8,5 mois vs 5,7 mois ; *p* < 0,001). L'ajout de mitomycine C n'apportait aucun bénéfice supplémentaire (survie sans progression : 8,4 mois). Il n'existait, en revanche, aucune différence en survie globale entre les différents bras, sachant que l'accès à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne était similaire dans les 3 bras. Le taux de réponse, bien que supérieur, n'était pas significativement amélioré avec l'ajout du bevacizumab (38 % vs 31 % ; *p* = 0,2).

Une première étude de phase II randomisée avait déjà montré la supériorité de l'association 5FU/LV (en bolus) plus bevacizumab par rapport au 5FU/LV seul [2]. Cette étude confirme donc l'intérêt en termes de survie sans progression d'ajouter du bevacizumab à une fluoropyrimidine en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients pour lesquels une simple monothérapie est envisagée (métastases non résécables mais non menaçantes dans le cadre d'une stratégie « crescendo »).

### ► Références

[1] Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010 Jul 1;28(19):3191-8.

[2] Kabbavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase I , Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.

## Syndrome main-pied sous capécitabine : absence d'effet préventif de la vitamine B6

Le syndrome main-pied (SMP) est l'un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sous capécitabine, et pour lequel aucun traitement préventif n'a été démontré efficace. Parmi les pistes potentielles, la pyridoxine (vitamine B6) a été rapportée avoir un effet à la fois dans le traitement et la prévention de cet effet toxique palmoplantaire. Dans cette étude [1] randomisée contrôlée de phase III, 360 patients traités par une chimiothérapie à base de capécitabine pour un cancer digestif, ont reçu de la pyridoxine (200 mg/jour *per os*) ou un placebo. Les patients du groupe placebo, ayant développé un SMP  $\geq 2$  ( $n = 44$ ), étaient à nouveau randomisés pour recevoir, soit la pyridoxine, soit le placebo. Le nombre médian de cycles et la dose cumulée de capécitabine avant survenue d'un SMP de grade  $\geq 2$  n'étaient pas statistiquement différents entre les 2 groupes, suggérant l'absence d'effet préventif de la pyridoxine sur la survenue d'un syndrome SMP sévère. De plus, la pyridoxine n'a permis aucune amélioration du SMP développé chez les patients du groupe placebo secondairement randomisés pour recevoir cette molécule. En analyse multivariée, l'âge  $\geq 56$  ans était un facteur de risque indépendant de SMP sévère (HR = 1,76 ;  $p = 0,005$ ), l'administration concomitante de docetaxel étant, quant à elle, à la limite de la significativité (HR = 2,04 ;  $p = 0,096$ ).

### ► Référence

[1] Kang YK, Lee SS, Yoon DH, et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28:3824-9.

## Utilité contestée de la chirurgie dans le traitement de la compression médullaire d'origine métastatique : et si la radiothérapie suffisait ?

L'intérêt de la chirurgie de décompression, en plus de la radiothérapie, reste controversé dans le traitement de la compression médullaire (CM) d'origine métastatique, une seule étude

randomisée avec de faibles effectifs ayant montré une supériorité de l'association chirurgie plus radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule en termes de capacité à avoir un statut ambulatoire et sa durée, de possibilité de remarquer et de survie [1].

Cette vaste étude rétrospective [2] avait pour but d'apporter de nouveaux éclairages sur ce point. Les données de 108 patients ayant eu une chirurgie de décompression et une radiothérapie ont été comparées à celles de 216 patients n'ayant reçu qu'une radiothérapie, les deux groupes de patients ayant été appariés (2 : 1) selon 11 facteurs pronostiques potentiels, dont l'âge, le sexe, l'état général, le type de tumeur primitive, le nombre de vertèbres atteintes, la présence de métastases viscérales associées, la présence d'un déficit moteur, le statut ambulatoire ou non du patient et le schéma de radiothérapie effectué.

Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence entre les deux groupes (chirurgie + radiothérapie *versus* radiothérapie seule) en termes d'amélioration de la fonction motrice (27 % vs 26 %), de taux de patients avec statut ambulatoire après traitement de la CM (69 % vs 68 %) et de patients initialement non ambulatoires et ayant récupéré une autonomie compatible avec une prise en charge en ambulatoire ensuite (30 % vs 26 %). Les taux de contrôle local et la survie globale à un an n'étaient également pas différents (90 % vs 91 % et (47 % vs 40 %). Onze pour cent (11 %) des patients ont présenté une complication postopératoire.

Une vaste étude prospective randomisée s'avère donc nécessaire pour déterminer le réel impact de la chirurgie, en plus de la radiothérapie, dans cette situation.

### ► Références

[1] Patchell R, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet* 2005; 366:643-8.

[2] Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010 Aug 1;28:3597-604.