Cancéro dig. Vol. 3 N° 4 - 2011 - 229-250
DOI 10.4267/2042/45850

Actualités de la Littérature

Coordination : Gérard LLEDO (Lyon)

Sommaire

- Traitement endoscopique *versus* chirurgical de l'adénocarcinome intramuqueux sur œsophage de Barrett
  Christophe Mariette
- Bénéfices de la chimiothérapie ou de la radiochimiothérapie néoadjuvante en cas de cancers de l'œsophage résécables : résultats d'une métaanalyse
  Christophe Mariette
- Bevacizumab associé à une chimiothérapie de première ligne dans le cancer gastrique avancé : une étude phase III randomisée en double aveugle *versus* placebo
  Rosine Guimbaud
- Intérêt de la chimiothérapie intrapéritonéale dans le cancer gastrique : revue de la littérature
  Christophe Mariette
- Cancer du pancréas métastatique : que faire en deuxième ligne ?
  Laetitia Dahan
- Efficacité de la prise quotidienne d'aspirine dans la prévention des cancers colorectaux et des autres cancers du spectre chez des sujets atteints d'un syndrome de Lynch : résultats actualisés de l'étude CAPP2
  Bruno Buecher
- Quel est le risque de cancer colorectal après une coloscopie normale ?
  Gérard Lledo
- Contrôle coloscopique après résection de polypes colorectaux adénomateux : quel est le bon délai ?
  Gérard Lledo
- Quelles sont les chimiothérapies actuellement administrées aux USA chez les patients opérés d'un cancer du côlon de stades II et III
  Gérard Lledo
- Cancers coliques de stade II à haut risque : pas d'impact sur la survie globale de la chimiothérapie adjuvante !
  Astrid Lièvre
- Oxaliplatine en adjuvant : discernement et prudence chez les seniors !
  Astrid Lièvre
- Chimiothérapie du cancer colorectal métastatique : quel bénéfice à long terme ?
  David Malka
- Bevacizumab : efficacité et toxicité équivalente chez les sujets âgés porteurs d'un cancer colorectal métastatique
  Gérard Lledo
- Taux de cellules endothéliales circulantes : marqueur pronostique chez les patients traités par chimiothérapie et bevacizumab
  Astrid Lièvre
- La simvastatine peut-elle inverser la résistance au cetuximab des cancers colorectaux KRAS mutés ?
  David Malka
- Radiothérapie néoadjuvante associée à la TME dans les cancers du rectum : bénéfice local confirmé à long terme !
  Astrid Lièvre
- Le TEP-scanner réalisé deux semaines après le début de la radiochimiothérapie permet-il de prédire la réponse histologique en cas de cancer du rectum localement évolué ?
  Christophe Mariette

© aln.editions

Cancéro dig. Vol. 3 N° 4 - 2011

Traitement endoscopique *versus* chirurgical de l'adénocarcinome intramuqueux sur œsophage de Barrett

Pech O, Bollschweiler E, Manner H, et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. Ann Surg 2011;254:67-72.

Christophe Mariette (Lille)

L'œsophagectomie est le traitement standard de l'adénocarcinome intramuqueux développé sur œsophage de Barrett (OB). La mucosectomie, du fait de son caractère mini-invasif et de résultats à long terme excellents, est devenue une alternative acceptable. Cependant, peu de données comparatives entre ces deux techniques ont été publiées à ce jour.

L'objectif de ce travail était donc de comparer les résultats de 114 patients porteurs d'un cancer intramuqueux sur OB, 38 traités dans un centre expert par œsophagectomie transthoracique avec curage 2 champs, et 76 traités dans un second centre expert par mucosectomie suivie d'une coagulation au plasma argon pour traiter l'OB.

Patients et méthodes : Les patients ont été appariés sur les critères d'âge, de sexe, de profondeur de l'infiltration pariétale (pT1m1-m3), de différenciation (grade ½ *vs* 3) et sur la durée de suivi. Les patients du groupe chirurgie étaient tous pN0 avec une médiane de 29 ganglions analysés. Les groupes étaient comparables sur les données épidémiologiques et tumorales.

- La rémission complète était de 100 % dans le groupe chirurgie *vs* 98,7 % dans le groupe endoscopie. Les taux de complications majeures étaient respectivement de 32 % *vs* 0 % ($p < 0,001$). Les taux de mortalité à 90 jours étaient respectivement de 2,6 % *vs* 0 % ($p = 0,333$).
- Les médianes de suivi étaient de 3,7 et 4,1 ans respectivement dans les groupes chirurgie et endoscopie. Durant ce suivi, dans le groupe endoscopie, 1 patient a présenté une récidive locale et 4 une lésion métachrone, soit un taux de récidive de 6,6 % avec, cependant, un nouveau traitement endoscopique possible chez tous ces patients. Les taux de rémission à long terme étaient donc de 100 % dans le groupe chirurgie et 98,7 % dans le groupe endoscopie. Aucun décès par évolution tumorale n'a été observé dans les deux groupes.

Les auteurs concluent que pour les patients porteurs d'un adénocarcinome intramuqueux sur OB, les traitements chirurgicaux et endoscopiques sont efficaces, avec un sur-risque en termes de morbi-mortalité postopératoire. Cependant, le taux de récidive était plus élevé dans le groupe endoscopie, imposant un suivi prolongé.

Commentaires : Dans cette étude comparative non randomisée, les patients étaient comparables sur les facteurs pronostiques principaux mais également sur le terrain. Seule la longueur de l'œsophage de Barrett était plus élevée dans le groupe chirurgie (6 *vs* 3 cm), témoignant des limites techniques de l'endoscopie. En dehors de l'intérêt thérapeutique de la mucosectomie endoscopique, elle a également un intérêt diagnostique puisque les patients porteurs d'une atteinte de la sous-muqueuse, que l'on peut diagnostiquer sur la pièce de mucosectomie, sont alors proposés pour une chirurgie de rattrapage du fait d'un risque d'envahissement ganglionnaire pouvant atteindre 40 % [1]. On regrette donc dans cette série qu'elle ne soit pas en intention de traiter, les patients sous-évalués ayant été retirés de l'analyse que ce soit dans le groupe chirurgie ou endoscopie, situation relativement fréquente. De la même façon, certes la comparaison de données entre centres experts permet de s'assurer d'une certaine comparabilité, mais elle limite la généralisation des résultats tant sur la qualité de la prise en charge chirurgicale qu'endoscopique. Autrement dit, la prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être optimale pour atteindre les résultats de l'endoscopie rapportés ici, de même la morbi-mortalité chirurgicale postopératoire doit être faible pour ces tumeurs de bon pronostic. Néanmoins, la technique endoscopique la plus prometteuse, la radiofréquence, n'a pas été évaluée ici [2]. Une étude comparative multicentrique va démarrer très prochainement sous promotion du CHU de Lyon (Pr T. Ponchon) comparant entre centres experts l'approche chirurgicale et la radiofréquence dans cette indication.

Message à retenir : Pour les patients porteurs d'un adénocarcinome intramuqueux développé sur œsophage de Barrett, les traitements chirurgicaux et endoscopiques sont efficaces, avec un sur-risque en termes de morbi-mortalité pour la chirurgie. Cependant, le taux de récidive apparaît plus élevé dans le groupe endoscopie, imposant un suivi prolongé.

► Références

[1] Bollschweiler E, Baldus SE, Schröder W, *et al.* High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas. Endoscopy 2006;38:149-56.

[2] Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, *et al.* Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. N Engl J Med 2009;360:2277-88.

Bénéfices de la chimiothérapie ou de la radiochimiothérapie néoadjuvante en cas de cancers de l'œsophage résécables : résultats d'une méta-analyse

Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007;8:226-34.

Christophe Mariette (Lille)

De nombreux essais de chimiothérapie (CTN) ou de radiochimiothérapie (RCTN) néoadjuvante ont amené à des résultats discordants quant à leur bénéfice sur la survie. Cette méta-analyse, actualisation d'une méta-analyse antérieure du même groupe, a inclus les nouveaux essais randomisés publiés ou présentés sous forme d'abstract depuis 3 ans. En plus de l'évaluation du bénéfice de la CTN d'une part, et de la RCTN d'autre part, les auteurs ont réalisé une analyse comparative des essais comparant la CTN à la RCTN.

Dix-sept (17) essais ont été inclus de la précédente méta-analyse ainsi que 7 essais supplémentaires. Douze (12) essais ont comparé la RCTN à la chirurgie seule (n = 1 854), 9 ont comparé la CTN à la chirurgie seule (n = 1 981), et 2 ont comparé la RCTN à la CTN (n = 194) dans les cancers de l'œsophage résécables. Un essai avec plan factoriel avec deux comparaisons a été inclus dans les analyses évaluant l'impact de la RCTN (n = 78) et de la CTN (n = 81).

Résultats : La méta-analyse actualisée a donc inclus 4 188 patients *versus* 2 230 dans la publication antérieure avec respectivement 3 500 et 2 230 évènements, soit une augmentation de 57 % [1].

- Le Hazard Ratio (HR) pour la mortalité globale était de 0,78 (IC à 95 % 0,70-0,88 ; $p < 0,0001$) pour la RCTN, avec un HR de 0,80 (IC à 95 % 0,68-0,93 ; $p = 0,004$) pour le carcinome épidermoïde, et de 0,75 (IC à 95 % 0,59-0,95 ; $p = 0,02$) pour l'adénocarcinome.
- Le HR était de 0,87 (IC à 95 % 0,79-0,96 ; $p = 0,005$) pour la CTN avec un HR de seulement 0,92 (IC à 95 % 0,81-1,04 ; $p = 0,18$) pour le carcinome épidermoïde, et de 0,83 (IC à 95 % 0,71-0,95 ; $p = 0,01$) pour l'adénocarcinome.
- Concernant la comparaison indirecte entre la RCTN et la CTN, le HR pour la mortalité globale était de 0,88 (IC à 95 % 0,76-1,01 ; $p = 0,07$).

Cette méta-analyse est, à ce jour, le niveau de preuve le plus élevé montrant un bénéfice de la RCTN et de la CTN sur la chirurgie seule dans les cancers de l'œsophage résécable. Un avantage décisif de la RCTN sur le CTN n'a pu être démontré.

Commentaires : La survie globale des patients traités pour un cancer de l'œsophage opérable reste mauvaise avec des survies à 5 ans rapportées de 15 à 34 % [1].C'est la raison pour laquelle l'évaluation du bénéfice d'un traitement néoadjuvant est un point majeur.

Cette méta-analyse qui montre un bénéfice de survie à la fois de la CTN et de la RCTN par rapport à la chirurgie seule, correspond à ce jour au plus haut niveau de preuve publié. Elle suggère, sans la démontrer formellement, une supériorité de la RCTN sur la CTN.

Elle démontre en outre l'absence d'augmentation significative de la mortalité postopératoire, sans que la morbidité ait pu être étudiée.

Comme inévitablement dans ces méta-analyses, il existe un certain nombre de points de vigilance à soulever :

- les protocoles de traitement (type, doses et modalités d'administration de la chimiothérapie et doses de radiothérapie) étaient variables ;
- de nombreux essais ont inclus des tumeurs localement avancées, alors que d'autres ont recruté des tumeurs localisées ;
- les méthodes diagnostiques étaient hétérogènes avec, souvent, un scanner ; rarement, une échoendoscopie ou une TEP qui font maintenant référence ;
- la qualité et la standardisation de l'exérèse chirurgicale se sont améliorées avec le temps.

À cet égard, rappelons que l'essai de la FFCD rapporté en 2010 à l'ASCO ne montrait clairement aucun bénéfice à la RCTN dans les cancers de l'œsophage de stades I et II, avec augmentation de la mortalité postopératoire [2]. Enfin, il convient de noter que si, grâce à ces associations thérapeutiques, le contrôle locorégional de la maladie est optimisé, il n'en reste pas moins vrai que la majorité des patients vont évoluer sur un mode métastatique, attestant de la faible efficacité de la chimiothérapie administrée en néoadjuvant pour contrôler cette évolution [3].

Message à retenir : La chimiothérapie et la radiochimiothérapie néoadjuvantes permettent d'améliorer la survie globale des patients traités pour cancers de l'œsophage résécables localement avancés, avec une efficacité probablement supérieure de la radiochimiothérapie. Une prescription, cas par cas, doit cependant être proposée en fonction du type histologique, du terrain, du stade au diagnostic et de la résécabilité tumorale, avec une évaluation bénéfice – risque entre chimiothérapie et radiochimiothérapie.

► Références

[1] Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. Lancet Oncol 2007;8:545-53.

[2] Mariette C, Seitz JF, Maillard E, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol 2010; 28:15s (suppl; abstr 4005).

[3] Mariette C, Piessen G, Briez N, et al. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? Lancet Oncol 2011;12:296-305.

Cancéro dig. Vol. 3 N° 4 - 2011

Bevacizumab associé à une chimiothérapie de première ligne dans le cancer gastrique avancé : une étude phase III randomisée en double aveugle *versus* placebo

Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 29:3968-76.

Rosine Guimbaud (Toulouse)

L'étude AVAGAST avait été communiquée il y a un an et demi à l'ASCO 2010 ; elle vient d'être publiée dans l'incontournable *JCO*. Il s'agit de la première étude de phase III étudiant l'intérêt d'un anti-angiogène dans le traitement palliatif des cancers gastriques avancés.

L'objectif de cette large étude internationale était de démontrer un avantage en survie globale de l'addition de Bevacizumab (Avastin®) *versus* placebo, à une chimiothérapie « standard » de 1re ligne chez des malades atteints de cancer gastrique avancé non accessibles à un traitement curatif. La chimiothérapie était un schéma Capécitabine-Cisplatine administré toutes les 3 semaines (6 cycles) associé à du bevacizumab à 7,5 mg/kg ou du placebo jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Résultats : 774 malades ont été randomisés avec des populations comparables dans les deux bras.

L'objectif principal n'a pas été atteint avec un bénéfice en survie globale non significatif : 12,1 *vs* 10,1 mois (HR 0,87, 95 % IC : 0,73-1,03 ; $p = 0,1$) malgré un avantage significatif en survie sans progression (6,7 *vs* 5,3 mois ; $p = 0,0037$) et en taux de réponse (46 *vs* 37 % ; $p = 0,03$).

Des différences étaient notées selon les sous-groupes avec une efficacité du bevacizumab pour les patients issus des continents panaméricains et européens mais pas pour les sujets asiatiques, représentant la moitié de l'effectif.

Chez ces derniers, la survie du bras contrôle était spontanément bien meilleure que chez les patients des autres continents (12,1 mois) peut-être en relation avec un profil de facteurs pronostiques mais aussi à des modalités de prise en charge différents (accès plus fréquents aux lignes ultérieures de chimiothérapie, à la gastrectomie, au curage ganglionnaire...).

Sur le plan de la tolérance, cette association ne majorait pas les effets secondaires de la chimiothérapie et ne révélait pas de toxicité vasculaire inhabituelle avec le bevacizumab.

Au total, cette étude « négative » ne permet pas d'ouvrir au bevacizumab l'indication du cancer gastrique avancé. Cependant, son efficacité ne peut pas être globalement niée au vu de l'impact observé sur le taux de réponse et la survie sans progression ainsi que chez les patients non asiatiques... L'analyse des bio-marqueurs (en cours) permettra peut-être d'y voir plus clair et d'identifier des facteurs prédictifs de sensibilité au bevacizumab afin de mieux cibler les indications de ce traitement. D'ores et déjà, une nouvelle étude « AVAGAST 2 » limitée aux populations non asiatiques semble se profiler...

Message à retenir : L'étude AVAGAST n'a pas permis de démonter un bénéfice en termes de survie globale du bevacizumab associé à la chimiothérapie (capécitabine-cisplatine) par rapport à la chimiothérapie seule. Un certain degré d'efficacité est cependant probable au vu de l'impact sur les objectifs secondaires : réponse et survie sans progression.
La question reste ouverte et sera de nouveau posée par des essais centrés sur des populations de patients plus homogènes.

Intérêt de la chimiothérapie intrapéritonéale dans le cancer gastrique : revue de la littérature

Matharu G, Tucker O, Alderson D. Systematic review of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. Br J Surg 2011;98:1225-35.

Christophe Mariette (Lille)

Le cancer de l'estomac avec carcinose péritonéale souffre d'un très mauvais pronostic. La chimiothérapie intrapéritonéale (CIP), associée ou non à une hyperthermie, a été proposée comme option thérapeutique après gastrectomie et résection péritonéale. Cette méta-analyse compilant les données de 14 études publiées (2 essais randomisés, 2 études cas-témoins et 10 études observationnelles) entre janvier 2004 et janvier 2010 a cherché à évaluer, à partir de 914 patients inclus dont 89,6 % ont reçu une CIP, la morbidité et la mortalité postopératoires, la survie et les sites de récidive dans cette situation.

La qualité méthodologique des études a été jugée mauvaise pour 12 études avec des biais de sélection et d'observation dans la plupart des études non randomisées. Les études avaient souvent de petits effectifs, avec d'importantes variations quant au temps d'administration de la CIP, aux médicaments et à la température utilisés, et l'administration d'une chimiothérapie adjuvante.

Résultats :

- La toxicité était plus élevée chez les patients ayant reçu une CIP postopératoire comparativement à ceux ayant bénéficié d'une CIP préopératoire.
- La morbidité [extrêmes 23-44 %, fréquemment autour de 25 %] et la mortalité [extrêmes 0-7 %, fréquemment autour de 3 %] n'apparaissaient pas rédhibitoires.
- La CIP « prophylactique » se montrait, dans une certaine mesure, efficace pour prévenir la récidive péritonéale en cas de tumeur localement avancée sans atteinte péritonéale lors de la prise en charge.
- En revanche, chez les patients avec une atteinte péritonéale initiale, les résultats apparaissait plutôt décevants.
- Dans les meilleures études, la survie était allongée chez les patients ayant reçu une chirurgie avec CIP comparativement à ceux réséqués seulement.

Les auteurs concluent que le niveau de preuve est relativement faible pour déterminer avec certitude le bénéfice d'une CIP après chirurgie et que d'autres essais multicentriques de qualité doivent être entrepris.

Commentaires : Cette revue de la littérature, sans méta-analyse, à défaut de donner des résultats chiffrés interprétables, a au moins le mérite de mettre en avant le fait que des études méthodologiquement contestables n'emportent pas la conviction clinique. Il reste donc beaucoup de travail sur ce sujet.

Les avantages théoriques de la CIP, en association avec la résection péritonéale, sont la possibilité de l'administration directe de la chimiothérapie en site intrapéritonéal, avec des concentrations plus élevées, sans augmenter la toxicité systémique. De plus, cela permet des concentrations importantes de chimiothérapie dans la veine porte alors même que les métastases hépatiques représentent une autre localisation métastatique fréquente du cancer gastrique.

Une méta-analyse avait montré un bénéfice sur la survie globale de la CIP avec hyperthermie, avec ou sans chimiothérapie postopératoire précoce [1]. Mais l'importante hétérogénéité notamment du fait de protocoles de traitement différents et l'inclusion essentiellement d'essais asiatiques maintenant anciens n'avaient pas permis de conclusions formelles ni de recommandations particulières.

Une étude de phase II de l'IGR (Dr D. Elias) va débuter prochainement évaluant la tolérance et l'efficacité d'une immunothérapie intrapéritonéale postopératoire par un anticorps anti EpCAM, le catumaxomab sur les carcinoses d'origine gastrique. Par ailleurs, une grande étude de phase III multicentrique européenne est en cours d'élaboration pour évaluer l'intérêt d'une CHIP prophylactique en cas de tumeur localement avancée sous la responsabilité en France du Pr O. Glehen.

Message à retenir : Concernant les cancers gastriques, la CHIP « prophylactique », tout comme la CHIP thérapeutique avec cytoréduction péritonéale doivent, à ce jour, prouver leur efficacité.

► Référence

[1] Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. Ann Surg Oncol 2007;14:2702-13.

Cancéro dig. Vol. 3 N° 4 - 2011

Cancer du pancréas métastatique : que faire en deuxième ligne ?

Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer 2011;47(11):1676-81.

Laetitia Dahan (Marseille)

La survie à 5 ans du cancer du pancréas est inférieure à 5 %. Le bénéfice de la chimiothérapie est prouvé avec une amélioration de la survie globale mais aussi de la qualité de vie. En 1998, avec la publication de Burris *et al.*, la gemcitabine était la chimiothérapie recommandée en première ligne et, plus récemment, la combinaison thérapeutique associant 5-Fluorouracil-Oxaliplatine-Irinotecan (Folfirinox) est devenue le standard pour les patients métastatique en bon état général (OMS 0 ou 1) de moins de 75 ans présentant une bilirubine normale [1,2]. La présente étude est une phase III randomisée comparant le Folfox en deuxième ligne aux meilleurs soins de support après échec de la gemcitabine. Au moment où l'étude a été conçue, il n'y avait pas de recommandation en deuxième ligne, et les résultats de l'essai prodige 4/ Accord 11 publiés depuis dans le *New England Journal of Medicine* n'étaient pas connus. Sur la base des résultats de la phase II (étude OFF) [3], l'essai CONKO 003 (Charity ONKOlogy) a été conduit afin de prouver le bénéfice d'une chimiothérapie en seconde ligne.

Patients et méthode : Cette étude a réuni des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique histologiquement prouvé, métastatique ou localement avancé ayant échappé à une première ligne de chimiothérapie par gemcitabine avec un PS > 60 %, âgés de plus de 18 ans, et ayant une cible mesurable. Les patients ayant reçu de la gemcitabine en adjuvant étaient exclus.

Les patients étaient randomisés 1 :1 pour recevoir, soit les meilleurs soins de support, soit les meilleurs soins de support associés à un cycle de chimiothérapie toutes les 6 semaines (OFF) associant de l'acide folinique à 200 mg/m^2 suivi de 5-FU en continu 2 000 mg/m^2 sur 24 heures à J1-J8-J15-J22 et de l'oxaliplatine à 85 mg/m^2 en perfusion de 2 à 4 heures à J8 et J22.

Les meilleurs soins de support comprenaient la prise en charge de la douleur, le traitement des infections, la mise en place de prothèse en cas d'obstruction biliaire, ainsi que la prise en charge sociale, psychologique et nutritionnelle.

Les patients étaient stratifiés selon la durée de la première ligne, l'indice de performance et le stade métastatique ou non.

L'objectif principal de l'étude était la survie spécifique (survie globale depuis la randomisation). En intention de traiter, il était prévu d'inclure 165 patients pour obtenir une médiane de survie spécifique d'au moins 4 mois après la randomisation.

Résultats : Entre décembre 2002 et décembre 2003, 46 patients ont été inclus (23 par bras). L'essai a été interrompu en raison du faible recrutement (mauvaise acceptation des patients du bras contrôle). Les caractéristiques démographiques et tumorales à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes. Malgré le faible nombre d'inclusions, on observe une amélioration significative de la survie spécifique dans le bras chimiothérapie. La médiane de survie spécifique était significativement améliorée dans le bras chimiothérapie avec 4,82 mois contre 2,3 mois soit un hazard ratio pour le décès à 0,45 (95 % CI [0,24-0,83] ; $p < 0,008$). La survie globale (depuis le diagnostic) était significativement plus longue avec la séquence gemcitabine-OFF comparé à la séquence gemcitabine-meilleurs soins de support : 9,09 *versus* 7,9 mois ; HR 0,5 (95 % CI [0,27-0,95] ; $p < 0,031$).

La tolérance du traitement a été bonne, et aucune toxicité hématologique grade 3 ou 4 n'a été rapportée ; les effets secondaires les plus fréquents dans le bras OFF étaient une neurotoxicité, des diarrhées et des vomissements.

Commentaires : Malgré une interruption prématurée de l'étude faute d'inclusion, l'amélioration significative de la survie spécifique et de la survie globale dans le bras chimiothérapie montre le bénéfice d'une seconde ligne après échec de la gemcitabine.

Plusieurs questions restent non résolues. Que faire en seconde ligne après échec du Folfirinox nouveau standard en première ligne ? La gemcitabine est la drogue qu'il faut probablement recommander mais seul un essai randomisé, peut-être de stratégie, pourrait le confirmer.

Est-il suffisant d'administrer une association de 5FU et d'oxaliplatine après échec de la gemcitabine en première ligne connaissant les résultats du Folfirinox ? Même si cette trichimiothérapie n'a pas fait l'objet d'étude en deuxième ligne, les résultats d'études rétrospectives montrent que ce protocole est souvent choisi en deuxième ligne (4,7 % des patients du bras gemcitabine dans l'accord 11).

Message à retenir : Après échec de la Gemcitabine en première intention, une deuxième ligne par l'association 5FU-Oxaliplatine est susceptible d'augmenter la survie chez les patients porteurs d'un adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.

► Références

[1] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, *et al.* Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-13.

[2] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 12;364:1817-25.

[3] Pelzer U, Stieler J, Roll L, et al. Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. results of a phase II study. Onkologie 2009; 32:99-102.

Efficacité de la prise quotidienne d'aspirine dans la prévention des cancers colorectaux et des autres cancers du spectre chez des sujets atteints d'un syndrome de Lynch : résultats actualisés de l'étude CAPP2

Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet 2011;378(9809):2081-7.

Bruno Buecher (Institut Curie, Paris)

L'étude CAPP2 (Colorectal Adenoma/carcinoma Prevention Program) est une vaste étude multicentrique internationale conduite chez des sujets atteints d'un syndrome de Lynch. L'objectif était d'évaluer, au moyen d'une double randomisation avec plan factoriel, l'intérêt de la prise quotidienne de 600 mg d'aspirine et/ou d'un amidon résistant dans la prévention des adénomes et cancers colorectaux, ainsi que l'intérêt de l'aspirine dans la réduction du risque des autres cancers du spectre de l'affection.

Patients et méthodes : En pratique, près de 1 000 sujets issus de 43 centres et de 16 pays (Amérique du Nord ; Amérique du Sud ; Europe du Nord ; Europe du Sud ; Royaume-Uni ; Afrique du Sud ; Australie ; Hong Kong) ont été inclus entre janvier 1999 et mars 2005 et traités :

- soit par aspirine + amidon résistant (groupe 1) ;
- soit par aspirine + placebo d'amidon (groupe 2) ;
- soit par placebo d'aspirine + amidon résistant (groupe 3) ;
- soit par placebo d'aspirine + placebo d'amidon (groupe 4).

La mutation causale d'un gène *MMR* était identifiée dans plus de 80 % des cas. Il s'agissait majoritairement d'une mutation du gène *MLH1* ou *MSH2*, plus rarement d'une mutation du gène *MSH6*. La durée prévue de la période d'« intervention » était de 2 ans. Une coloscopie de dépistage était réalisée à l'inclusion et à la fin de cette période. Les participants étaient incités à poursuivre le traitement alloué pour une période de 2 années supplémentaires à l'issue de la phase d'intervention.

Résultats : Les premiers résultats de l'étude CAPP2 ont été publiés en décembre 2008 dans le *New England Journal of Medicine* |1]. Ils ne concernaient alors que les sujets ayant effectivement réalisé la coloscopie prévue à la fin de l'intervention. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients recevant l'aspirine (+/– l'amidon résistant ; groupes 1 et 2) et les patients n'en recevant pas (placebo d'aspirine +/– amidon résistant ; groupes 3 et 4) pour l'incidence des lésions néoplasiques colorectales (adénome et/ou cancer) (18,9 % *versus* 19 % ; RR = 1,0 ; IC 95 % : 0,7-1,4), ni pour l'incidence des lésions néoplasiques colorectales « avancées » (adénomes « avancés » et/ou cancers) (7,4 % *versus* 9,9 % respectivement ; p = 0,33). Dans cette analyse, il n'existait pas non plus de différence significative entre les patients recevant l'amidon résistant (+ aspirine ou placebo d'aspirine ; groupes 1 et 3) ou le placebo d'amidon (+ aspirine ou placebo d'aspirine ; groupes 2 et 4) pour la fréquence des lésions néoplasiques ou des lésions néoplasiques « avancées » incidentes.

Les résultats actualisés de cette étude ont été récemment publiés dans la revue *Lancet Oncology*.

Cette seconde analyse a été réalisée à l'issue d'une période médiane de suivi de 55,7 mois chez 427 sujets traités par aspirine et 434 sujets traités par placebo. Le nombre de cancers colorectaux incidents à partir de la date de la randomisation était de 18 chez les patients traités par aspirine (10 cas diagnostiqués pendant les 2 premières années suivant la randomisation et pendant la période d'intervention ; 8 cas diagnostiqués au-delà de cette période), alors qu'il était de 30 chez les patients recevant le placebo (10 cas diagnostiqués pendant les 2 premières années suivant la randomisation ; 20 cancers diagnostiqués au-delà de cette période).

En ce qui concerne les cancers « extra-colorectaux » du spectre, le nombre de cas incidents était de 16 chez les patients traités par aspirine (5 cas diagnostiqués

pendant les 2 premières années suivant la randomisation ; 11 cas diagnostiqués au-delà de cette période) et de 40 chez les patients recevant le placebo (14 cas diagnostiqués au cours des 2 premières années suivant la randomisation ; 26 cas diagnostiqués au-delà de cette période). Les cancers de l'endomètre correspondaient aux cancers « extra-colorectaux » les plus fréquents avec 5 cas incidents chez les sujets traités par aspirine et 13 cas incidents chez les sujets recevant le placebo.

Les risques relatifs et les rapports d'incidence pour les cancers colorectaux et pour les cancers extra-colorectaux du spectre chez les patients traités par aspirine sont rapportés dans le tableau 1.

La prise quotidienne d'aspirine pour une durée ≥ 2 ans était donc associée à une réduction significative du risque de cancers colorectaux et de l'ensemble des cancers du spectre du syndrome de Lynch (cancers colorectaux et cancers extra-colorectaux) en analyse *per* protocole.

Plus précisément, la réduction du risque de cancer colorectal, de cancers extra-colorectaux et de l'ensemble des cancers du spectre du syndrome de Lynch était de 59 % (p = 0,02) ; 53 % (p = 0,07) ; et de 55 % (p = 0,005) respectivement chez les patients de ce groupe.

Tableau 1. Effet de l'aspirine sur le risque de cancer colorectal et d'autres cancers du spectre du syndrome de Lynch chez des sujets atteints

Cancer colorectal	HR1 (IC 95 % ; *p*)	IRR2 (IC 95 % ; *p*)
Analyse en intention de traiter (aspirine *versus* placebo)	0,63 (0,35-1,13) ; 0,12	0,56 (0,32-0,99) ; 0,05
Analyse *per* protocole – < 2 ans – ≥ 2 ans	 1,07 (0,47-2,41) ; 0,87 0,41 (0,19-0,86) ; 0,02	 0,90 (0,42-1,91) ; 0,77 0,37 (0,18-0,78) ; 0,008
Autres cancers du spectre du syndrome de Lynch3	**HR (IC 95 % ; *p*)**	**IRR (IC 95 % ; *p*)**
Analyse en intention de traiter (aspirine *versus* placebo)	0,63 (0,34-1,19) ; 0,16	0,63 (0,34-1,16) ; 0,14
Analyse *per* protocole – < 2 ans – ≥ 2 ans	 1,11 (0,46-2,68) ; 0,82 0,47 (0,21-1,06) ; 0,07	 0,90 (0,38-2,14) ; 0,81 0,49 (0,23-1,05) ; 0,07
Tous cancers associés au syndrome de Lynch (colorectaux et autres)	**HR (IC 95 % ; *p*)**	**IR (IC 95 % ; *p*)**
Analyse en intention de traiter (aspirine *versus* placebo)	0,65 (0,42-1,00) ; 0,05	0,59 (0,39-0,90) ; 0,01
Analyse *per* protocole – < 2 ans – ≥ 2 ans	 1,13 (0,62-2,06) ; 0,69 0,45 (0,26-0,79) ; 0,005	 0,90 (0,51-1,59) ; 0,71 0,42 (0,25-0,72) ; 0,001

1) HR = Hazard Ratio ; classe de référence : traitement par le placebo de l'aspirine pendant une durée ≥ 2 ans ; 2) IRR = Incidence Rate Ratio = Rapport d'Incidence ; classe de référence : traitement par le placebo de l'aspirine pendant une durée ≥ 2 ans ; 3) Cancers de l'endomètre, de l'ovaire, du pancréas, de l'intestin grêle, de la vésicule biliaire, de l'uretère, de l'estomac, du rein et du cerveau.

Commentaires : Il faut noter que cette publication ne donne aucune information fiable sur les modalités ni sur les résultats de la surveillance coloscopique des sujets inclus au-delà de la phase d'intervention et pas d'information concernant l'intérêt éventuel de l'amidon résistant ou l'existence d'une interaction entre la prise d'aspirine et celle d'amidon résistant.

Les résultats de l'étude CAPP2 sont cohérents avec les nombreuses données disponibles dans la littérature concernant l'intérêt de l'aspirine dans la chimioprévention des cancers colorectaux : données expérimentales *in vitro* et *in vivo* ; études épidémiologiques cas témoins et de cohortes (concernant généralement des patients traités par aspirine au long cours à titre de prévention des complications cardiovasculaires) ; études d'intervention par aspirine ou AINS non salicylés dans des populations à risque élevé en raison d'antécédents personnels de cancers colorectaux ou d'adénomes avancés) [2-3]. Ils constituent un argument fort en faveur de la prescription d'aspirine au long cours chez les sujets atteints d'un syndrome de Lynch.

Certaines questions restent néanmoins non résolues : sécurité d'emploi et rapport bénéfice/risque (pas d'information concernant la toxicité de l'aspirine au long cours avec, cependant, une fréquence faible des effets secondaires indésirables graves, sans différence significative entre les patients traités et non traités lors de la phase d'intervention de cette étude dans la publication initiale) ? Âge de début et durée du traitement ? Prescription indiquée pour tous les sujets ou restreinte à ceux ayant une mutation constitutionnelle du gène *MLH1* ou *MSH2* (pénétrance plus faible chez les sujets avec mutation constitutionnelle du gène *MSH6* ? Absence de cancers colorectaux incidents chez les sujets porteurs de telles mutations inclus dans cette étude) ? Dose quotidienne optimale d'aspirine (certaines données suggèrent qu'une dose quotidienne de 75 mg serait efficace) ? [4].

L'étude CAPP3, qui est ouverte depuis le mois de novembre 2011, a pour objectif de définir la dose quotidienne optimale d'aspirine : 600 mg *versus* 300 mg *versus* 75/100 mg. Les informations concernant cette étude sont disponibles sur le Web du « groupe CAPP » (http://www.capp3.org). Les sujets concernés ont la possibilité d'y participer librement. En pratique, après signature d'un formulaire attestant du souhait de participation disponible en ligne, les sujets sont informés de la dose quotidienne d'aspirine allouée par randomisation, et il leur est demandé de fournir régulièrement le résultat de leurs examens de dépistage, avec ou sans l'aide de leur médecin.

Message à retenir : Les résultats actualisés de l'étude CAPP2 permettent de conclure que la prise quotidienne d'aspirine à la dose de 600 mg/j pendant une durée d'au moins 2 ans permet de réduire significativement le risque de cancer colorectal et de l'ensemble des cancers du spectre de l'affection (cancers colorectaux et autres cancers du spectre) chez les sujets atteints d'un syndrome de Lynch. Ces données plaident en faveur de la prescription d'aspirine au long cours à titre de chimioprévention dans ce contexte. De nombreuses questions restent non résolues, en particulier celles de l'âge de début de la prescription, de la durée du traitement et de la dose quotidienne optimale. L'étude CAPP3 va tenter de répondre à cette dernière question en comparant l'efficacité de différentes doses : 600 mg *versus* 300 mg *versus* 75/100 mg. Bien évidemment, la mise en route d'un tel traitement ne doit pas conduire à reconsidérer les modalités recommandées pour la prise en charge et le dépistage de ces patients, en particulier pour ce qui concerne la surveillance endoscopique digestive.

► Références

[1] Burn J, Bishop T, Mecklin JP, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch Syndrome. N Engl J Med 2008;359:2567-77.

[2] Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011;377:31-41.

[3] Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. Lancet Oncol 2009; 10:501-7.

[4] Din FVN, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Effect of aspirin and NSAID on risk and survival from colorectal cancer. Gut 2010.

Quel est le risque de cancer colorectal après une coloscopie normale ?

Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Long-Term Risk of Colorectal Cancer After Negative Colonoscopy. J Clin Oncol 2011;29:3761-7.

Gérard Lledo (Lyon)

Après coloscopie normale, chez un sujet à risque standard ou présentant une histoire familiale de néoplasme colorectal, le risque de développer un cancer colorectal (CCR) est relativement mal connu. Les intervalles de surveillance, recommandés par les sociétés savantes, et fondés sur la notion de groupe à risque, ont été estimés sur des notions plutôt empiriques et les données véritablement factuelles retrouvées dans la littérature sont minimes et parcellaires.

Une équipe allemande publie à cet égard dans le *Journal of Clinical Oncology*, une étude visant, à partir d'une large population ayant bénéficié d'un examen coloscopique complet, négatif, de définir le risque de développer un cancer colorectal à long terme, toute population confondue ou en fonction de l'appartenance à une sous-population donnée définie par le sexe, le tabagisme ou l'existence d'une histoire familiale de cancer colorectal.

Au total, 1 945 patients avec cancer colorectal et 2 399 patients contrôles ont été recrutés dans 22 hôpitaux allemands entre 2003 et 2007. La notion d'une coloscopie antérieure et les différentes covariables ont pu être obtenues par interrogatoire personnel et consultation des dossiers médicaux.

Comparativement aux patients n'ayant jamais bénéficié d'une coloscopie, les patients dont une coloscopie s'était révélée négative avaient une forte réduction du risque de cancer colorectal. Les risques ont été ajustés en fonction du délai de survenue par rapport à la coloscopie initiale et sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Un risque faible après coloscopie initiale négatif de cancer colorectal a été enregistré pour tous les groupes à risque, y compris en cas d'histoire familiale de cancer colorectal avec cependant, une exception pour les sujets fumeurs. Ceux-ci présentaient un risque similaire à ceux des non-fumeurs sans examen de contrôle depuis plus de 10 ans après une coloscopie négative.

Ces données suggèrent qu'après une coloscopie normale, le risque de développer un cancer colorectal est faible durant les 10 premières années et relativement faible durant les 10 années suivantes. Ceci, même en cas d'histoire familiale de cancer colorectal mais avec l'exception notable des sujets tabagiques.

Message à retenir : Après une coloscopie totale de bonne qualité, sans anomalie, le risque de développer un cancer colorectal apparaît faible durant les dix années suivantes, y compris en cas d'antécédents familiaux de cancer colorectal, à l'exception des sujets fumeurs.

	1-2 ans	3-4 ans	5-9 ans	10-19 ans	20 ans et plus
Risque de CCR (Odds Ratios ajustés)	0.14	0.12	0.26	0.28	0.40
IC 95 %	0.10-0.20	0.08-0.19	0.18-0.39	0.17-0.47	0.24-0.66

Cancéro dig. Vol. 3 N° 4 - 2011

Contrôle coloscopique après résection de polypes colorectaux adénomateux : quel est le bon délai ?

Chung SJ, Kim YS, Yang SY, et al. Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study of 2452 symptomatic Koreans. Gut 2011;60:1537-43.

Gérard Lledo (Lyon)

Cette interrogation représente une préoccupation quotidienne pour tout gastroentérologue. Après résection d'un polype colorectal adénomateux, les guides de bonnes pratiques introduisent le concept de stratification de risques basés sur les caractéristiques des adénomes réséqués afin de fixer un délai optimal de surveillance coloscopique.

Cependant, peu d'études ont été conduites dans le but de valider ces recommandations qui demeurent largement d'ordre empirique. D'ailleurs, le manque de confiance des gastroentérologues, dans ces recommandations, rend bien compte de la disparité très importante des pratiques.

L'étude ici proposée par une équipe coréenne (Séoul), et publiée dans *Gut* [1], s'est attachée à définir, de manière prospective, un niveau de risque en fonction du nombre et de la caractéristique des polypes réséqués à la baseline.

Patients et méthodes : 3 803 patients asymptomatiques âgés de 50 à 69 ans, avec ou sans histoire familiale de néoplasie colorectale, ont prospectivement été inclus dans l'étude, et le taux cumulé à 5 ans de survenue d'un ou plusieurs adénomes colorectaux a été analysé en fonction de 3 groupes de risques :

- risque standard : absence d'adénome colorectal à la baseline ;
- risque bas : un ou deux adénomes colorectaux de moins de 10 mm ;
- risque élevé : adénome avancé ou plus de 3 polypes colorectaux adénomateux ou au moins 1 adénome de 10 mm ou plus.

Le risque relatif a été calculé pour chaque groupe et a donné lieu à la détermination d'un Hazard-Ratio après analyse multivariée selon un modèle de Cox. L'objectif principal de l'étude était de définir, à 5 ans, le taux cumulé de récidive d'un adénome avancé dans chaque catégorie de risque et le second objectif, d'en définir les facteurs de prédiction.

Résultats : Parmi les 3 803 sujets inclus entre 2003 et 2005, 2 452 purent être suivis pendant 5 ans. Parmi ces patients, 1 242 présentaient à la baseline l'absence de tout adénome colorectal (risque standard) alors que 671 présentaient un risque bas et 539 un risque élevé selon les critères définis ci-dessus.

Comparativement au groupe standard, les patients du groupe à risque bas ne présentaient pas de sur-risque significatif de développer, à 5 ans, un adénome avancé (2,4 % *versus* 2 % ; HR = 1,14 ; IC 95 % : 0,61-2,17).

À l'inverse, les patients présentant à la baseline un risque élevé affichaient un risque à 5 ans significativement plus élevé que les patients avec risque standard initial (12,2 % *versus* 2 %). De même, le risque de récidive précoce était élevé atteignant 4,6 % à 1 an ; 7,4 % à 2 ans ; et 9,6 % à 3 ans.

En analyse multivariée, les facteurs de risques de voir apparaître un adénome avancé étaient l'appartenance initiale à un groupe à risque élevé (HR = 5,95 ; IC 95 % : 3,66-9,69), l'existence de plus de 3 polypes adénomateux (HR = 3,06 ; IC 95 % : 1,59-6,57) et l'existence d'un polype adénomateux mesurant au moins 10 mm de diamètre (HR = 3,02 ; IC 95 % : 1,80-5,06). Une histoire familiale de néoplasie colique ne représentait pas un facteur de risque (HR 1,14 ; IC 95 % 0,48-2,76).

Au total, il semble qu'il faille concentrer la surveillance, après l'exérèse de polypes colorectaux adénomateux, aux patients qui entraient initialement dans la catégorie du risque élevé (adénome avancé ou au moins 3 polypes réséqués, ou au moins un polype supérieur ou égal à 10 mm).

Dans ce cas, une surveillance à 3 ans pourrait paraître suffisante avec, à ce moment-là, un risque de 9,6 %.

En revanche, les patients avec risque initial standard (sans polypes colorectaux adénomateux), ou avec adénomes de risque faible, pourraient bénéficier d'une surveillance tardive après 5 ans.

Message à retenir : Après une coloscopie initiale, une surveillance coloscopique rapprochée à 3 ans est surtout indiquée en cas de mise en évidence d'un adénome avancé, ou d'un adénome d'au moins 10 mm ou d'au-moins 3 polypes adénomateux et ce quels que soient les antécédents familiaux.

Quelles sont les chimiothérapies actuellement administrées aux USA chez les patients opérés d'un cancer du côlon de stades II et III ?

Abrams TA, Brightly R, Mao J. Patterns of adjuvant chemotherapy use in a population-based cohort of patients with resected stage II or III Colon Cancer. J Clin Oncol 2011;29:3255-62.

Gérard Lledo (Lyon)

Depuis l'émergence de l'Oxaliplatine en association au 5 FLUORO-URACILE en traitement standard des cancers du côlon de stade III, c'est-à-dire depuis la publication de l'étude MOSAIC puis de l'étude NSABP C 07, peu de données sont disponibles dans la littérature concernant le changement de prescription que ces études ont engendré.

Ce travail, publié dans le *Journal of Clinical Oncology* a réuni 2 560 patients opérés d'un cancer du côlon de stade II ou III ayant reçu un traitement adjuvant durant la période allant de janvier 2004 à avril 2010. Cette cohorte a pu être réunie grâce à un logiciel de prescription de chimiothérapie développé auprès de 570 oncologues à travers 35 états des États-Unis. Ce logiciel permettait, en outre, de connaître précisément les données démographiques des patients, le stade de la maladie et les détails de la chimiothérapie. Une analyse multivariée a permis d'identifier les facteurs prédictifs d'une approche thérapeutique spécifique.

Résultats : Durant la période considérée, l'addition d'Oxaliplatine à la chimiothérapie adjuvante à base de 5FU a augmenté progressivement et, en 2007, cette combinaison représentait respectivement 78 et 90 % des prescriptions de chimiothérapie adjuvante pour les stades II et III.

Les patients les plus âgés, ceux dont l'indice de performance était le plus altéré et aussi ceux traités dans une institution privée, avaient moins de chance de recevoir d'Oxaliplatine.

Trente pour-cent (30 %) des patients ont interrompu, au bout de 3 mois, leur traitement adjuvant. Cet arrêt prématuré du traitement a été observé plus fréquemment chez les patients âgés, en cas d'utilisation d'Oxaliplatine, ou en cas d'indication par un oncologue au faible volume de prescription.

En outre, il est intéressant de constater que 6 % des patients ont reçu du Bevacizumab à titre adjuvant.

Au total, les grandes études adjuvantes MOSAIC et NSABPC 07 ont imposé, aussi bien dans les guides de recommandations que dans la pratique américaine, l'association Oxaliplatine-5FU comme traitement adjuvant standard après résection d'un cancer du côlon de stade III.

Les cancers du côlon de stade II sont, en pratique également, le plus souvent traités par cette association lorsqu'un traitement adjuvant est envisagé alors qu'elle n'a pas démontré de bénéfice formel dans ce cas.

Enfin, curieusement, 6 % des patients ont reçu, en adjuvant, un traitement avec Bevacizumab alors que les études utilisant cette drogue dans cette situation se sont révélées toutes négatives voire délétères.

Cancéro dig. Vol. 3 N° 4 - 2011

Cancers coliques de stade II à haut risque : pas d'impact sur la survie globale de la chimiothérapie adjuvante !

O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. J Clin Oncol 2011;29(25):3381-8.

Astrid Lièvre (Boulogne-Billancourt)

Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs coliques de stade II reste débattu à ce jour et, s'il existe, est très modeste (entre 2 et 4 % de gain en survie globale). Certains facteurs clinico-pathologiques (occlusion, perforation, stade T4, < 12 ganglions examinés, faible différenciation, emboles vasculaires, engainements périnerveux) sont associés à un mauvais pronostic. C'est la raison pour laquelle une chimiothérapie adjuvante est souvent discutée en présence d'un ou plusieurs de ces facteurs de mauvais pronostic (stade II à haut risque), même si son intérêt dans ce sous-groupe de tumeurs n'a jamais été démontré de manière formelle.

Le but de cette vaste étude de cohorte était d'analyser le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans les tumeurs coliques de stade II avec ou sans facteur de mauvais pronostic.

Patients et méthodes : Un total de 43 032 patients opérés d'un cancer colique de stade II-III entre 1992 et 2005 ont été identifiés au sein de la cohorte nord-américaine SEER (Surveillance Epidemiology and End Results).

Les facteurs clinico-pathologiques de mauvais pronostic pris en compte dans cette analyse étaient les suivantes : occlusion, perforation, chirurgie en urgence, stade T4, tumeur peu ou indifférenciée, < 12 ganglions examinés. Les données sur la présence d'emboles vasculaires et d'engainements périnerveux n'étaient pas disponibles.

L'objectif principal de cette étude était l'analyse de la survie globale à 5 ans en fonction de l'administration ou non d'une chimiothérapie adjuvante, du stade et, pour les tumeurs de stade II, de la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic.

Résultats : Parmi les 43 032 patients inclus 24 847 étaient de stade II, dont 75 % avaient au moins un des facteurs clinico-pathologiques de mauvais pronostic précités.

Une chimiothérapie adjuvante a été administrée dans 19 % des cas de tumeurs de stade II de bas risque, 21 % des tumeurs de stade II de haut risque et 57 % des tumeurs de stade III.

L'impact pronostique des facteurs clinico-pathologiques analysés, quel que soit le traitement reçu, a été confirmé puisque la survie globale médiane à 5 ans était de 69 % pour les stades II de bas risque, de 57 % pour les stades II de haut risque et de 44 % pour les stades III.

Chez les patients ayant une tumeur de stade II, la chimiothérapie adjuvante n'était associée à aucun bénéfice de survie globale à 5 ans, que ce soit pour les tumeurs de stade II de haut risque (56,7 % *vs* 56,1 % ; HR = 1,03 : 0,94-1,13 ; $p = 0,47$) ou de bas risque (70,0 % *vs* 69,5 %, HR = 1,02 : 0,84-1,25 ; $p = 0,80$) alors que son bénéfice était bien confirmé pour les tumeurs de stade III (48,9 % *vs* 32 % ; HR = 0,64 : 0,60-0,67 ; $p < 0,001$).

Commentaires : Cette cohorte, plus représentative de la réalité que les essais randomisés et dont l'important effectif apporte une puissance qui aurait été suffisante pour mettre en évidence une différence de survie significative, apporte donc des arguments forts contre la chimiothérapie adjuvante des tumeurs de stade II, en particulier à haut risque de récidive, puisque son bénéfice est ici extrêmement faible. La valeur pronostique péjorative des facteurs clinico-pathologiques étudiés est ici bien confirmée mais leur impact sur le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante reste donc à démontrer.

Les principales critiques sont, d'une part, l'absence de prise en compte des emboles vasculaires et engainements périnerveux et, d'autre part, des données très limitées sur la chimiothérapie adjuvante (durée, protocole).

Il s'agit de la 1re étude s'intéressant spécifiquement au bénéfice de la chimiothérapie dans les cancers coliques de stade II à haut risque, sachant que la majorité des patients de cette cohorte ont reçu simplement du 5FU sans oxaliplatine. On rappellera que l'étude QUASAR qui avait montré un bénéfice du 5FU adjuvant dans les stades II, n'avait pu étudier spécifiquement les tumeurs à haut risque car les critères clinico-pathologiques de mauvais pronostic n'étaient disponibles que pour 20 % des tumeurs [1].

Si la question de l'indication d'une chimiothérapie adjuvante reste donc ouverte dans ce sous-groupe, celle du type de chimiothérapie (5FU ou FOLFOX) reste également à explorer car peu de données sont encore disponibles avec le FOLFOX et celles-ci montrent un gain modeste et non significatif en survie globale par rapport à l'association 5FU/acide folinique [2]. Les données issues de l'essai MOSAIC (899 tumeurs de stade II,

dont 569 à haut risque) devraient être prochainement publiées.

En attendant, les tumeurs de stade II à haut risque continueront d'alimenter de vives discussions en RCP mais ne peuvent en aucun cas faire l'objet d'une recommandation systématique de chimiothérapie adjuvante dont le ratio risque/bénéfice devra être évalué individuellement.

Message à retenir : Chez les patients opérés d'un cancer colique de stade II avec les facteurs de mauvais pronostic suivants :
– occlusion ou perforation inaugurales-stades T4 ;
– moins de 12 ganglions examinés ;
– différenciation faible, une chimiothérapie à base de 5FU n'apporte pas de bénéfice en survie à 5 ans dans la vaste étude rétrospective SEER.

► Références

[1] QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007;370:2020-9.

[2] Yothers GA, Allegra CJ, O'Connell MJ. The efficacy of oxaliplatin (Ox) when added to 5-fluorouracil/leucovorin (FU/L) in stage II colon cancer. ASCO 2011; abstract 3507.

Oxaliplatine en adjuvant : discernement et prudence chez les seniors !

Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2011 Oct 1;29(28):3768-74.

Astrid Lièvre (Boulogne-Billancourt)

Les essais MOSAIC et NSABP C-07 ont permis d'asseoir l'association oxaliplatine-5FU comme le traitement adjuvant de référence des cancers coliques opérés de stade III [1,2]. Le bénéfice de cette association reste cependant controversé pour les tumeurs de stade II. Dans l'essai MOSAIC, le bénéfice en survie observé pour les tumeurs de stades II et III réunis était, en effet, restreint aux tumeurs de stade III [3]. Par ailleurs, une analyse poolée du groupe ACCENT (Adjuvant Colon Cancer Endpoints) a récemment suggéré que les patients de plus de 70 ans ne bénéficiaient pas de l'ajout de l'oxaliplatine au 5FU en situation adjuvante [4].

Ce nouvel article [5] rapporte les résultats actualisés de l'essai NSABP C-07 avec, pour la 1re fois, les données de survie globale mais aussi les résultats d'analyses de sous-groupes tenant compte, notamment, du stade tumoral (II *vs* III) et de l'âge des patients (< ou ≥ 70 ans).

Patients et méthodes : Cet essai de phase III a inclus des patients opérés à visée curative d'un cancer colique de stade II ou III qui étaient randomisés pour recevoir une chimiothérapie adjuvante, soit par 5FU/acide folinique (FULV), soit par FULV + oxaliplatine selon le protocole FLOX (5FU en perfusion de 2 h hebdomadaire de 500 mg/m² 6 semaines sur 8 ; oxaliplatine 85 mg/m² tous les 14 j).

La survie sans maladie (SSM) (intégrant la survenue d'un second cancer) était le critère de jugement principal et la survie globale (SG) le critère secondaire.

Résultats : Au total, 2 409 patients ont été inclus dans cet essai (1 209 dans le bras FULV, 1 200 dans le bras FLOX) dont 29 % (n = 695) avaient une tumeur de stade II (349 dans le bras FULV, 346 dans le bras FLOX).

Après un suivi médian de désormais 8 ans, les résultats principaux (résumés dans le tableau) sont les suivants :

– le bénéfice en SSM rapporté dans la 1re publication persiste de manière significative en faveur du bras FLOX pour l'ensemble des patients (stades II et III) ;
– en revanche, bien que meilleure, la SG n'était pas significativement différente entre les deux bras ;
– les tests d'interaction entre l'effet du traitement et les différentes variables montrent que le traitement par FLOX est associé à un bénéfice de survie, quels que soient le nombre de ganglions atteints, le degré d'invasion pariétale et le stade tumoral (II *vs* III). En revanche, il existait une interaction significative entre l'âge et le traitement par FLOX, les patients de moins de 70 ans étant les seuls à tirer un bénéfice de l'oxaliplatine (*p* d'interaction = 0,039) ;
– l'analyse séparée des données de survie par groupe d'âge (< ou ≥ 70 ans) a été réalisée, montrant un gain de SG

	FULV	FLOX	HR (IC 95 %) ; *p*	Interaction âge-oxaliplatine et stade-oxaliplatine ; *p*
SSM à 5 ans (%)	64,2	69,4	0,82 (0,72-0,93) ; *p* = 0,002	
Selon l'âge				
– < 70 ans	78,8	81,8	0,76 (0,66-0,88) ; *p* < 0,01	0,073
– ≥ 70 ans	71,6	76,3	1,03 (0,77-1,36) ; *p* = 0,87	
Selon le stade				
– II	80,1	82,1	0,94 (0,70-1,26) ; *p* = 0,67	0,38
– III	57,8	64,4	0,78 (0,68-0,90) ; *p* < 0,001	
SG à 5 ans (%)	78,4	80,2	0,88 (0,75-1,02) ; *p* = 0,08	
Selon l'âge				
– < 70 ans	78,8	81,8	0,80 (0,68-0,95) ; *p* = 0,013	0,039
– ≥ 70 ans	76,3	71,6	1,18 (0,86-1,62) ; *p* = 0,30	
Selon le stade				
– II	89,6	89,7	1,04 (0,72-1,50) ; *p* = 0,84	0,37
– III	73,8	76,5	0,85 (0,72-1,00) ; *p* = 0,52	

significatif de 3,1 % chez les patients < 70 ans, non retrouvé chez les patients plus âgés. Les données de SSM montrent une tendance similaire ;

- malgré l'absence d'interaction entre le stade tumoral et l'effet de l'oxaliplatine en analyse multivariée, une analyse séparée des données de survie selon le stade (II *vs* III) a été réalisée, de la même façon que dans l'étude MOSAIC afin de comparer les résultats de ces 2 études. Cette analyse montre, pour les tumeurs de stade III, un gain significatif en SSM et à la limite de la significativité en SG, alors qu'aucun bénéfice significatif n'est observé pour les tumeurs de stade II ;
- la toxicité, notamment sévère (grade 4-5) était plus importante dans le bras FLOX. La dose cumulée de 5FU a été réduite de 25 % chez les patients de ≥ 70 ans par rapport aux patients plus jeunes mais la dose-intensité était identique, ce qui signifie que ces patients âgés ont reçu, globalement, moins de cycles dans le bras FLOX.

Commentaire : Ces résultats, couplés à ceux de l'analyse poolée du groupe ACCENT, allant dans le même sens, doivent donc nous rendre vigilants sur l'indication de l'oxaliplatine en situation adjuvante chez les patients de plus de 70 ans chez lesquels on rappelle que l'association FULV est, en revanche, clairement bénéfique. Quant à l'intérêt de l'oxaliplatine dans les tumeurs de stade II, il n'apparaît pas de manière significative et reste extrêmement faible (augmentation de la SG de l'ordre de 0,1 % ici comme dans l'étude MOSAIC), rendant le ratio risque/bénéfice défavorable et une recommandation du FOLFOX non justifiée pour tous les patients ayant une tumeur de stade II.

Message à retenir : L'intérêt d'adjoindre de l'oxaliplatine à un traitement adjuvant par 5FU infusionnel-Acide folinique n'est pas démontré dans la population globale des patients de plus de 70 ans opérés d'un cancer colique de stade III. Une analyse, au cas par cas, s'impose donc en RCP faisant intervenir l'âge du patient mais aussi son état physiologique et les comorbidités.

► Références

[1] André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.

[2] Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25:2198-204.

[3] André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC Trial. J Clin Oncol 2009;27:3109-16.

[4] Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in 12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. J Clin Oncol 2009;27:170s (suppl. abstr 4010).

[5] Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2011;29:3768-74.

Chimiothérapie du cancer colorectal métastatique : quel bénéfice à long terme ?

Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. J Natl Cancer Inst 2011;103:21-30.

David Malka (Villejuif)

Contexte et objectif de l'étude : Dans un essai randomisé italien publié en 2007 [1], en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM) non résécable, la trithérapie FOLFOXIRI (5-fluoro-uracile [5FU] plus acide folinique, irinotecan et oxaliplatine) administrée pendant 6 mois s'est avérée, après un suivi médian de 18,4 mois, significativement supérieur à la bithérapie FOLFIRI (5FU plus acide folinique et irinotecan) en termes :

- de taux de réponse objective (RO ; 60 % *vs* 34 % ; $p < 0,001$) ;
- de taux de résection secondaire des métastases (15 % *vs* 6 % ; $p = 0,03$; 36 % *vs* 12 % [$p = 0,017$] chez les patients avec métastases hépatiques exclusives) ;
- de survie sans progression (SSP ; 9,8 *vs* 6,9 mois ; $p = 0,006$) ;
- et de survie globale (SG ; 22,6 *vs* 16,7 mois ; $p = 0,03$).

Mais ce bénéfice se maintient-il à long terme ? C'est ce qu'ont voulu vérifier les investigateurs de l'essai, qui en rapportent ici les résultats actualisés chez les 244 patients inclus après un suivi médian atteignant désormais 5 ans (60,6 mois).

Résultats : Cette actualisation confirme le bénéfice en SSP et SG du schéma FOLFOXIRI sur le schéma FOLFIRI, avec un bénéfice absolu en SG à 5 ans de 7 % (15 % *vs* 8 %) (Tableau 1).

Ces résultats corroborent les données en faveur d'une corrélation :

a) entre taux de RO et résécabilité secondaire des métastases ;

b) entre taux de RO et bénéfice en SSP et SG [3,4] ;

c) entre SG et taux d'exposition aux trois cytotoxiques (fluropyrimidines, irinotecan, oxaliplatine) [5].

La supériorité en SSP et en SG du schéma FOLFOXIRI s'observait quels que soient l'âge (< ou ≥ 65 ans), l'indice de performance (PS ECOG 0 ou 1-2), le site de la tumeur primitive, le nombre ou la localisation des sites métastatiques, l'importance de l'envahissement hépatique, l'intervalle libre avant récidive métastatique ou l'administration préalable d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients avec métastases métachrones, et y compris en cas de paramètres biologiques préthérapeutiques défavorables (LDH élevées, hyperleucocytose, ACE ≥ 100 ng/ml, hémoglobine < g/dl, phosphatases alcalines ≥ 300 U/l).

En analyse multivariée, les facteurs pronostiques favorables indépendants étaient :

- pour la SSP, le traitement par FOLFOXIRI (HR : 0,63 ; $p < 0,001$), le sexe masculin (HR : 0,75 ; $p = 0,03$), l'ACE < 100 ng/ml (HR : 0,66 ; $p = 0,01$) et l'absence d'hyperleucocytose (HR : 0,72 ; $p = 0,05$) ;
- et pour la SG, l'hémoglobine ≥ 10 g/dl (HR : 0,59 ; $p = 0,008$) et les phosphatases alcalines < 300 U/l (HR : 0,57 ; $p = 0,001$), mais non le traitement par FOLFOXIRI.

La supériorité en SSP et SG du schéma FOLFOXIRI s'observait dans tous les sous-groupes de risque selon le score de Kohne, de façon toutefois souvent non significative, probablement du fait d'effectifs réduits.

Commentaires : Le schéma FOLFOXIRI a produit, dans cette étude, les chiffres d'efficacité les plus élevés jamais rapportés dans un essai randomisé de chimiothérapie dans le CCRM conduit avant l'avènement des thérapies ciblées : à ce titre, cette étude apporte des renseignements précieux sur ce que peut donner une chimiothérapie « maximale », mais ses résultats ne sont pas nécessairement extrapolables à la pratique actuelle.

Deuxièmes lignes : 3 patients (76 %) du bras FOLFIRI et 89 patients (73 %) du bras FOLFOXIRI ont pu avoir une seconde ligne de traitement après progression.

Tableau 1

	FOLFOXIRI	FOLFIRI	HR	IC 95 %	*p*
SSP (mois)					
Tous patients (n = 244)	9,8	6,8	0,59	0,45-0,76	< 0,001
Patients non opérés (n = 219)	9,5	6,6	0,59	0,44-0,76	< 0,001
SG (mois)					
Tous patients (n = 244)	23,4	16,7	0,74	0,56-0,96	0,026
Patients non opérés (n = 219)	20,2	15,9	0,80	0,61-1,05	0,12
SG à 5 ans (%) (n = 244)	15	8			
IC 95 %	9-23	4-14			

Du cetuximab a été reçu par 1 % des patients dans le bras FOLFIRI et 8 % dans le bras FOLFOXIRI) et du bevacizumab par 1 % et 0 % des patients respectivement.

Dans le bras FOLFIRI, la majorité (87 %) des patients ont reçu un schéma FOLFOX, et seulement un patient (1 %) un schéma FOLFOXIRI. Globalement, dans ce bras, la deuxième ligne a produit un taux de RO de 16 %, une SSP de 4,0 mois et une SG de 9,4 mois.

Dans le bras FOLFOXIRI, 17 % des patients ont reçu un schéma FOLFOX, 22 % un schéma FOLFIRI et 18 % des patients ont poursuivi le schéma FOLFOXIRI. Pour les patients de ce bras, le taux de RO en deuxième ligne a été de 17 % ; la SSP de 5,3 mois ; et la SG de 11,7 mois. Les patients ayant poursuivi le FOLFOXIRI ont bénéficié d'un taux de RO de 27 % ; d'une SSP de 8,1 mois ; et d'une SG de 22,4 mois à partir du début de la deuxième ligne par FOLFOXIRI (36,6 mois depuis le début du schéma FOLFOXIRI en induction) – suggérant l'intérêt de poursuivre cette trithérapie au-delà des 6 mois d'induction.

La chimiothérapie d'induction par FOLFOXIRI ne semble donc pas, bien au contraire, pénaliser le traitement de deuxième ligne, ce qui conforte les études antérieures ayant montré que l'impossibilité de recevoir et de bénéficier d'un traitement de deuxième ligne était associée principalement à l'absence de réponse à une chimiothérapie de première ligne [6].

Limites de l'étude : Les patients inclus avaient moins de 75 ans et étaient en bon état général (PS 0 à 2 avant 70 ans, et PS 0 de 71 à 75 ans ; en pratique, PS 0-1 dans 96 % des cas).

Même s'il n'y a pas eu de décès directement liés au traitement, la toxicité du schéma FOLFOXIRI n'a pas été négligeable, malgré cette population sélectionnée, avec évidemment, plus de neurotoxicité périphérique de grade 2 ou 3 (19 % *vs* 0 % ; p = 0,001) mais aussi de neutropénie grade 3-4 (50 % *vs* 28 % ; p = 0,006). Toutefois, l'incidence des neutropénies fébriles (5 % *vs* 3 %) et de la diarrhée de grade 3-4 (20 % *vs* 12 %) n'a pas été statistiquement supérieure à celle dans le bras FOLFIRI [1].

Par ailleurs, même si la puissance statistique était faible compte tenu des effectifs réduits, ce bénéfice de SG n'était significatif qu'en prenant en compte les patients opérés de leurs métastases (Tableau 1).

Pour mémoire, on rappellera que la supériorité du schéma FOLFOXIRI sur le schéma FOLFIRI n'a pas été démontrée dans l'essai de phase III grec HORG tant pour le taux de RO (43 % *vs* 34 %) que pour la SSP (8,4 *vs* 6,9 mois ; p = 0,17) ou la SG (21,5 *vs* 19,5 mois ; p = 0,34), avec une toxicité supérieure en termes notamment de diarrhée grade 3-4 (28 % *vs* 11 % ; p < 0,001) [7].

De fait, le taux de RO dans le bras FOLFIRI (34 %) s'inscrit plutôt dans la frange basse des résultats rapportés avec ce schéma (31 %-56 %), et les résultats en SSP (9,8 mois) et SG (23,4 mois) dans le bras FOLFOXIRI ne sont pas si éloignés de la frange haute des résultats rapportés avec le schéma FOLFIRI (6,9-9,6 mois et 14,0-23,1 mois, respectivement) ; les résultats du schéma FOLFIRI (6,8 mois et 16,7 mois) sont ainsi plutôt décevants dans cette étude [8].

En définitive, si le schéma FOLFIRINOX s'affirme comme un candidat sérieux, compte tenu du taux de RO observé, quand l'objectif principal est la « conversion » vers une résécabilité secondaire de métastases initialement non résécables, son impact plus incertain sur la SSP et la SG et sa surtoxicité indiscutable le rendent plus dificiles à positionner vis-à-vis des schémas actuels (bithérapie plus agent ciblé notamment), d'efficacité probablement similaire, et sans doute mieux tolérés, en particulier chez le sujet âgé et/ou lorsque l'objectif thérapeutique est palliatif (ce qui concerne la majorité des patients atteints de CCRM).

Alors, trithérapie par FOLFOXIRI (ou FOLFIRINOX) ou bithérapie plus agent ciblé ? Aucun essai randomisé n'a, pour l'instant, répondu à cette question. Pour les auteurs cependant, la balance penche vers... la quadrithérapie ! Forts de leurs résultats prometteurs en phase II avec la combinaison FOLFOXIRI-bevacizumab (taux de RO : 77 % ; taux de contrôle tumoral : 100 % ; SSP : 13,1 mois ; SG : 30,9 mois [9]), le groupe italien GONO a lancé l'essai de phase III TRIBE comparant 6 mois d'induction par FOLFOXIRI plus bevacizumab à la combinaison FOLFIRI plus bevacizumab.

Message à retenir : La chimiothérapie d'induction par FOLFOXIRI pendant 6 mois représente une option thérapeutique pour les patients avec cancer colorectal métastatique en état de la recevoir, avec métastases potentiellement résécables ou en cas de maladie diffuse non résécable lorsque celle-ci apparaît agressive ou symptomatique.

► 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] Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol 2005;16:1311-9.

[3] Buyse M, Thirion P, Carlson RW, et al. Relation between tumor response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Lancet 2000;356:373-8.

[4] Johnson RK, Ringland C, Stokes JB, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol 2006;7:741-6.

[5] Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004;22:1209-14.

[6] Gallagher DJ, Kemeny N. Second-line management of metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2008;7:25-32.

[7] Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J Cancer 2006;94:798-805.

[8] Allegra C, George T, Yothers G. Multiagent regimens for metastatic colorectal cancer: if some is good, more must be better. J Natl Cancer Inst 2011;23:1-5.

[9] Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Bevacizumab (BV) in combination with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin and infusional 5FU/LV) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase II trial by the GONO group. Ann Oncol 2009;20(suppl 7);viii12 (abstract#O-0017)..

Bevacizumab : efficacité et toxicité équivalente chez les sujets âgés porteurs d'un cancer colorectal métastatique

Price TJ, Zannino D, Wilson K et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. Annal Oncol 2011;Oct 29. [Epub ahead of print]

Gérard Lledo (Lyon)

Le cancer colorectal métastatique (CCRm) est un problème fréquent en médecine gériatrique. Dans le but d'offrir une chimiothérapie optimale à ces patients, la question de l'adjonction de Bevacizumab est donc fréquemment posée en termes d'efficacité et de tolérance comparativement à une population plus jeune.

Les auteurs du travail ici rapporté ont utilisé la base de données de l'étude MAX pour en extraire des données concernant les patients âgés de plus de 75 ans. L'étude MAX a été initialement publiée en 2010 dans le *Journal of Clinical Oncology*. Elle avait randomisé les patients avec CCRm en 3 bras :

- capécitabine ;
- capécitabine plus Bevacizumab ;
- capécitabine plus Bevacizumab + Mitomycine C.

Les patients traités par Bevacizumab + Capécitabine +/– Mitomycine C présentaient une amélioration significative de la survie sans progression comparativement à ceux traités par Capécitabine seule. L'analyse ici présentée concerne les 75 patients de cette étude âgés de 75 ans ou plus (75-86) avec, pour but, de vérifier l'impact du Bevacizumab sur la survie sans progression, la survie globale et la tolérance chez ces patients âgés.

Les caractéristiques des patients âgés apparaissaient équivalentes dans les 3 bras de traitement. 88 % d'entre eux étaient classés OMS 0 à 1. La comorbidité était celle attendue dans une population de cet âge-là.

L'adjonction du Bevacizumab a significativement augmenté dans la population gériatrique, la survie sans progression, qui est passée de 5,8 mois avec Capécitabine seule à 8,8 mois en ajoutant le Bevacizumab (HR = 0,65). L'adjonction de la Mitomycine C faisait monter ce chiffre à 10,4 (HR = 0,38).

Concernant la survie globale, le taux de réponse et la PFS, les tests d'interaction ne retrouvaient aucun impact défavorable de l'âge.

La dose intensité de la Capécitabine était maintenue chez tous les patients à une valeur supérieure à 90 %. Le profil de toxicité se révélait rigoureusement comparable chez les patients âgés comparativement aux sujets plus jeunes.

Le risque d'évènements artériels thromboemboliques notamment apparaissait absolument comparable chez les patients âgés et les plus jeunes, contrairement à ce qui avait été publié dans la littérature antérieurement.

Au total, une population de sujets de plus de 75 ans, à l'indice de performance favorable (0,1) bénéficie comme les sujets plus jeunes, de l'adjonction de Bevacizumab à la chimiothérapie pour CCRm en termes de survie sans progression, de survie globale et de taux de réponse. Le profil de tolérance semble rigoureusement comparable y compris en ce qui concerne les accidents artériels thromboemboliques.

Message à retenir : L'utilisation du Bevacizumab en cas de cancer colorectal métastatique semble bénéficier autant aux sujets de plus de 75 ans en bon état général qu'aux sujets plus jeunes et cela sans augmentation de sa toxicité.

Cancéro dig. Vol. 3 N° 4 - 2011

Taux de cellules endothéliales circulantes : marqueur pronostique chez les patients traités par chimiothérapie et bevacizumab

Malka D, Boige V, Jacques N, et al. Clinical value of circulating endothelial cell levels in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy and bevacizumab. Ann Oncol 2011;Aug 8 [Epub ahead of print].

Astrid Lièvre (Boulogne-Billancourt)

En matière de prédiction de la réponse au bevacizumab et du pronostic des patients traités par cet antiangiogénique pour cancer colorectal métastatique (CCRm), aucun marqueur n'a fait la preuve, à ce jour, de son intérêt en pratique clinique.

Le taux de cellules endothéliales circulantes (CEC) pourrait constituer un marqueur intéressant à cet égard car ces cellules matures sont observées en grand nombre dans plusieurs pathologies, dont les cancers, au cours desquelles des lésions ou anomalies endothéliales sont observées.

Cette étude française multicentrique avait pour but d'évaluer si le taux de CEC pouvait prédire la réponse et la survie de patients traités par chimiothérapie et bevacizumab en 1re ligne du CCRm.

Patients et méthodes : Les patients étaient tous issus de l'essai FNCLCC ACCORD 13 dans lequel un traitement par FOLFIRI ou XELIRI + bevacizumab était administré pendant 6 mois, suivi, en cas de contrôle de la maladie, d'un traitement de maintenance par bevacizumab seul jusqu'à progression. La réponse était évaluée selon les critères RECIST toutes les 8 semaines.

Le taux de CEC était mesuré par une technique de cytométrie en flux 4 couleurs dont la sensibilité et la reproductibilité ont été récemment démontrées. Une prise de sang était réalisée avant traitement (J1) puis à la fin du 1er cycle de chimiothérapie (C1) (à J15 si FOLFIRI + bevacizumab ou à J21 si XELIRI + bevacizumab).

Le taux de CEC était considéré comme faible ou élevé s'il était inférieur ou supérieur à la limite supérieure du 75e percentile (égale à 23/ml pour le taux de CEC initial et à 32/ml pour le taux de CEC après C1).

Résultats : Parmi les 145 patients inclus dans l'essai FNCLCC ACCORD 13, 99 ont accepté de participer à l'étude des CEC, dont 89 ont pu avoir une détermination du taux de CEC avant traitement et après C1.

- Le taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois (60 % *vs* 90 % ; $p < 0,01$) et la SSP médiane (7,6 *vs* 9,8 mois ; $p = 0,02$) étaient moins bons chez les patients ayant un taux élevé initial de CEC, tandis que le taux de réponse objective (48 % *vs* 73 % ; $p = 0,03$) et de SSP à 6 mois (65 % *vs* 85 % ; $p = 0,04$) étaient significativement plus bas chez les patients avec taux élevé de CEC après C1. Aucun impact du taux de CTC sur la survie globale n'a été observé.
- En analyse multivariée, le taux initial de CEC était le seul marqueur pronostique indépendant associé au taux de SSP à 6 mois (< 0,01) et à la SSP médiane ($p = 0,02$) avec le score de Köhne. Le taux de CEC après C1 était le seul marqueur associé à la réponse objective ($p = 0,03$).
- En séparant les patients en 4 groupes selon le taux de CEC initial et après C1, l'analyse multivariée a montré que le groupe des patients avec taux initial de CEC et après C1 élevés avait un taux de réponse objective ($p = 0,025$) et de SSP à 6 mois plus bas, ainsi qu'une SSP médiane plus courte ($p = 0,02$). La survie globale, bien que plus courte dans ce groupe (19 *vs* 32 mois dans le groupe avec taux initial de CEC et après C1 bas), n'était pas statistiquement différente.

Commentaires : Cette étude suggère donc que le taux de CTC initial et précoce (après un cycle de traitement) pourrait permettre de prédire la réponse et la SSP des patients traités en 1re ligne par une combinaison de chimiothérapie + bevacizumab. Les données de l'essai MACRO rapportées au dernier congrès de l'ESMO, montraient également une valeur pronostique du taux initial de CTC chez les patients traités par bevacizumab ± XELOX [1]. Ces analyses nécessitent confirmation sur de plus larges séries, et dans des études randomisées avec bras contrôle sans bevacizumab afin de déterminer la réelle valeur prédictive des CTC vis-à-vis de cet antiangiogénique mais ils sont d'autant plus prometteurs que l'on dispose désormais d'une technique de comptage des CTC à la fois sensible et reproductible.

Message à retenir : Le taux de cellules endothéliales circulantes de baseline et sa cinétique précoce en cours de traitement pourraient constituer un facteur prédictif de l'efficacité des antiangiogéniques en cas de CCRm. Cette piste prometteuse mérite confirmation.

► Référence

[1] Sastre J et al. ESMO 2011 : abstract 6004.

La simvastatine peut-elle inverser la résistance au cetuximab des cancers colorectaux KRAS mutés ?

Lee J, Lee I, Han B, et al. Effect of simvastatin on cetuximab resistance in human colorectal cancer with KRAS mutations. J Natl Cancer Inst 2011;103:674-88.

David Malka (Villejuif)

Introduction : Les mutations tumorales de l'oncogène KRAS (et, en leur absence, celles de l'oncogène BRAF [1]) rendent les patients, atteints de cancer colorectal métastatique (CCRM), résistants aux anti-EGFR comme le cetuximab ou le panitumumab.

Les hypocholestérolémiants de la classe des statines agissent par inhibition de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, conduisant à une diminution de production de farnésyl pyrophosphate et de géranyl-géranyl pyrophosphate [2].

Or, ces derniers sont des substrats essentiels des modifications post-traductionnelles de RAS et RhoA (ras homolog gene family member A), qui jouent un rôle important dans la prolifération cellulaire [2].

Un effet antitumoral des statines, via ces modifications post-transcriptionnelles de RAS et de RhoA, a été suggéré dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses [3,4]. Par ailleurs, des études de screening pharmacologique systématique basées sur des signatures géniques tumorales ont découvert que les statines étaient des candidats sérieux au titre de thérapies ciblées anticancéreuses [5,6]. Aux doses thérapeutiques cardiovasculaires (0,5 mg/kg/j, soit 0,1-0,2 µM), une équipe sud-coréenne avait montré que la simvastatine induit la sénescence cellulaire ou exerce un effet cytostatique sur des cellules cancéreuses prostatiques *in vitro* [3]. En outre, la même équipe avait montré une activité antitumorale et une tolérance prometteuses d'un traitement de première ligne associant FOLFIRI et simvastatine (40 mg/j) dans une étude de phase II multicentrique chez 49 patients avec CCRM [7].

Dans l'étude ici rapportée, la même équipe émet l'hypothèse que la simvastatine pourrait vaincre la résistance au cetuximab des cellules de CCR KRAS mutées en modulant les voies de signalisation RAS-BRAF.

L'étude : Les chercheurs ont mesuré, dans huit lignées cellulaires humaines de CCR KRAS mutées et quatre lignées de CCR KRAS sauvages (deux BRAF sauvages et deux BRAF mutées en V600E), la prolifération cellulaire et l'apoptose après exposition au cetuximab, à la simvastatine, ou aux deux combinés. Ils ont également mesuré la croissance de xénogreffes de tumeurs provenant de cellules KRAS ou BRAF mutées chez des souris traitées par cetuximab seul ou combiné à la simvastatine.

L'addition de simvastatine au cetuximab a réduit la prolifération dans :

- les huit lignées KRAS mutées ($p < 0,001$) ;
- mais aussi dans les deux lignées sensibles au cetuximab KRAS/BRAF sauvages ($p \leq 0,01$) ;
- mais non dans les deux lignées BRAF mutées, connues pour être résistantes au cetuximab [1].

Un effet antiprolifératif analogue était obtenu avec la lovastatine, une autre statine.

L'effet sensibilisant de la simvastatine restait significatif même lorsque le cetuximab était combiné au SN38, métabolite actif de l'irinotécan.

La formation de colonies *in vitro* (qui prédit habituellement la tumorigénicité *in vivo*) était inhibée significativement par l'addition de simvastatine au cetuximab comparativement à celle obtenue avec le cetuximab seul dans les lignées KRAS mutées ($p \leq 0,02$), mais non BRAF mutées. Ces résultats suggèrent que la simvastatine restaure une sensibilité au cetuximab des cellules de CCR KRAS mutées en modulant l'activité de BRAF – une modulation qui deviendrait impossible en cas de mutation de BRAF.

C'est ce qu'ont ensuite cherché à démontrer les chercheurs sud-coréens. Ils ont d'abord testé si la simvastatine avait un effet sur l'expression des protéines RAS et BRAF. Aucune variation d'expression de KRAS n'était observée après traitement par la simvastatine, indépendamment du statut mutationnel KRAS ou BRAF. Cependant, l'expression de BRAF était diminuée par la simvastatine dans les lignées KRAS mutées, mais non dans les lignées BRAF mutées. Cette diminution de l'expression de BRAF par la simvastatine dans les lignées KRAS mutées n'était pas due à une altération de l'expression des ARNm de BRAF, mais à une inhibition de la synthèse protéique de BRAF, démontrant que cette inhibition se produit à un niveau post-transcriptionnel et non transcriptionnel. De fait, la simvastatine réduisait l'activité enzymatique de BRAF au niveau de ses substrats d'aval dans la voie MAPK (impliquée dans la prolifération cellulaire), mais non dans la voie AKT (impliquée dans la survie).

BRAF a été récemment montré capable de réguler deux protéines pro-apoptotiques importantes, BAD et BCL2L11 [8]. Point important, la mutation BRAF V600E augmente la résistance à l'apoptose en induisant la phosphorylation de ces deux protéines via MAPK1 [8,9]. Les chercheurs sud-coréens ont donc fait l'hypothèse que la simvastatine, en inhibant l'activité de BRAF dans les cellules KRAS mutées, favorise leur apoptose en réponse au cetuximab via l'induction de BCL2L11 et BAD. De fait, l'addition de simvastatine au cetuximab a significativement augmenté les taux de BAD et BCL2L11 (et l'apoptose) dans les lignées KRAS mutées (mais non dans les lignées BRAF mutées) – les taux des autres protéines pro-apoptotique (BAX) ou anti-apoptotiques (BCL2, BCL2L1, MCL1) restant inchangés.

Enfin, les chercheurs ont cherché à vérifier si l'effet antitumoral accru de la combinaison cetuximab-simvastatine était également observé *in vivo*. De fait, la combinaison a réduit significativement

la croissance de xénogreffes de tumeurs provenant de cellules KRAS mutées comparativement au cetuximab seul ($p < 0,001$). Les protéines BCL2L11 et BAD étaient fortement induites dans les tumeurs traitées par la combinaison. En revanche, le traitement par cetuximab, simvastatine ou les deux combinés n'a eu aucun effet sur la croissance des tumeurs BRAF mutées.

Commentaires : Cette étude démontre pour la première fois que l'addition de doses thérapeutiques cardiovasculaires de simvastatine accroît considérablement l'activité antitumorale d'un anti-EGFR, le cetuximab, dans des lignées (ou xénogreffes) de CCR KRAS muté, mais non dans des lignées (ou xénogreffes) de CCR BRAF muté. Cet effet sensibilisant du cetuximab de la simvastatine paraît dû à une inhibition de l'activité de BRAF, aboutissant à une augmentation de l'apoptose induite par le cetuximab via les protéines pro-apoptotiques BCL2L11 et BAD.

Plusieurs études ont rapporté une activité antitumorale des statines par inhibition de la prolifération cellulaire ou induction de l'apoptose [3,10-12]. Cependant, la plupart de ces études ont utilisé des concentrations élevées de statines allant de 2 à 100 µM *in vitro* [10,11,13]. Or, pour atteindre des concentrations sériques de 2-20 µM, il faudrait administrer une dose de simvastatine de 20-200 mg/kg/j, bien au-delà des doses possibles en clinique. Les auteurs de la présente étude avaient ainsi rapporté antérieurement que de fortes doses de lovastatine en monothérapie étaient toxiques et inefficaces dans une étude de phase II chez 16 patients avec cancer gastrique métastatique [14].

Sur la base de ces résultats précliniques et cliniques [7], les auteurs ont prévu de lancer une étude de phase II pour évaluer l'effet de l'addition de la simvastatine au cetuximab et à l'irinotécan chez les patients avec CCRM KRAS muté chimioréfractaire.

Message à retenir : Les statines sont des candidats intéressants pour contrer les résistances aux anti-EGFR dans le traitement du CCRM KRAS muté.

► Références

[1] Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5705-12.

[2] Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. Nature 1990;343:425-30.

[3] Lee J, Lee I, Park C, et al. Lovastatin-induced RhoA modulation and its effect on senescence in prostate cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2006;339:748-54.

[4] Winiarska M, Bil J, Wilczek E, et al. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. PLoS Med 2008;5:e64.

[5] Hirsch HA, Iliopoulos D, Joshi A, et al. A transcriptional signature and common gene networks link cancer with lipid metabolism and diverse human diseases. Cancer Cell 2010;17:348-61.

[6] Mori S, Chang JT, Andrechek ER, et al. Utilization of genomic signatures to identify phenotype-specific drugs. PLoS One 2009;4:e6772.

[7] Lee J, Jung KH, Park YS, et al. Simvastatin plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) as first-line chemotherapy in metastatic colorectal patients: a multicenter phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2009;64:657-63.

[8] Boisvert-Adamo K, Aplin AE. Mutant B-RAF mediates resistance to anoikis via Bad and Bim. Oncogene 2008;27:3301-12.

[9] Cragg MS, Jansen ES, Cook M, et al. Treatment of B-RAF mutant human tumor cells with a MEK inhibitor requires Bim and is enhanced by a BH3 mimetic. J Clin Invest 2008;118:3651-9.

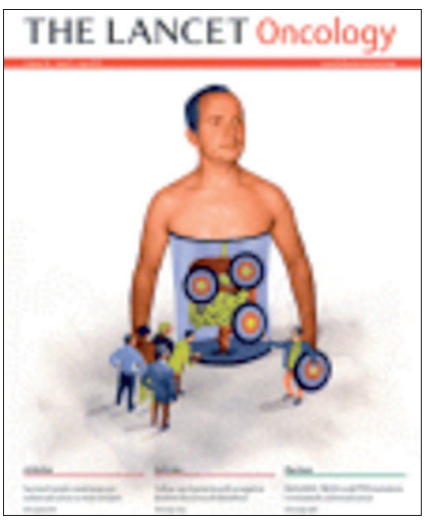
[10] Mantha AJ, Hanson JE, Goss G, et al. Targeting the mevalonate pathway inhibits the function of the epidermal growth factor receptor. Clin Cancer Res 2005;11:2398-407.

[11] Dai Y, Khanna P, Chen S, et al. Statins synergistically potentiate 7-hydroxystaurosporine (UCN-01) lethality in human leukemia and myeloma cells by disrupting Ras farnesylation and activation. Blood 2007;109:4415-23.

[12] Bil J, Zapala L, Nowis D, et al. Statins potentiate cytostatic/cytotoxic activity of sorafenib but not sunitinib against tumor cell lines in vitro. Cancer Lett 2010;288:57-67.

[13] Park IH, Kim JY, Jung JI, et al. Lovastatin overcomes gefitinib resistance in human non-small cell lung cancer cells with K-Ras mutations. Invest New Drugs 2010;28:791-9.

[14] Kim WS, Kim MM, Choi HJ, et al. Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma. Invest New Drugs 2001;19:81-3.



Radiothérapie néoadjuvante associée à la TME dans les cancers du rectum : bénéfice local confirmé à long terme !

van Gijn W, CA Marijnen, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol 2011;12:575-82.

Astrid Lièvre (Boulogne-Billancourt)

L'exérèse totale du mésorectum (TME) s'est imposée comme le traitement chirurgical de référence des cancers du rectum, permettant une diminution significative du taux de récidive locale par rapport à l'exérèse rectale conventionnelle [1]. Parallèlement, la radiothérapie (RT) néoadjuvante courte (5 × 5 Gy) a elle-même montré qu'elle

permettait un meilleur contrôle local de ces cancers [2].

L'essai multicentrique principalement scandinave TME, qui avait évalué l'apport de la RT néoadjuvante courte associé à la TME, montrait une diminution significative du taux de récidive locale à 2 ans puis 6 ans sans bénéfice de survie [3,4]. Les résultats à long terme, après un suivi médian de 12 ans, ont fait l'objet de la présente publication.

Patients et méthodes : Entre janvier 1996 et décembre 1999, 1 861 patients ayant un cancer du rectum localisé résécable (stade I : 28 % ; stade II : 27,5 % ; stade III : 34,5 %), dont 1 805 finalement éligibles, ont été inclus dans cet essai comparant la TME seule (n = 908) à la TME précédée une semaine avant d'une radiothérapie courte (5 × 5 Gy, soit 5 Gy/j pendant 5 jours) (n = 897). L'objectif principal était le taux de récidive locale analysé pour tous les patients ayant pu accéder à une résection macroscopiquement complète. Les objectifs secondaires étaient le taux de récidive à distance, la survie globale et la survie spécifique du cancer.

Résultats : Après un suivi médian de 11,6 ans :

- le taux cumulé de récidive locale à 10 ans était de 5 % et 11 % dans les bras RT + TME et TME respectivement (p < 0,0001) chez les 1 748 patients ayant eu une résection macroscopiquement complète de la tumeur ;
- le taux cumulé de récidive à distance à 10 ans était de 25 % *vs* 28 % (p = 0,21) chez les 1 683 patients sans métastase à distance au moment de la chirurgie. Ce taux était de 26 % *vs* 32 % (p = 0,03) chez les 1 652 patients sans métastase en peropératoire et ayant eu une chirurgie macroscopiquement complète. Le taux cumulé de décès spécifiquement lié au cancer à 10 ans était de 28 % *vs* 31 % (p = 0,20) ;
- chez les 1 382 patients avec marge circonférentielle négative et sans métastase à distance en peropératoire, le taux de récidive locale à 10 ans était de 3 % *vs* 9 % (p < 0,0001), le taux de récidive à distance de 19 % *vs* 24 % (p = 0,06) et le taux de décès liés au cancer de 17 % *vs* 22 % (p = 0,04) respectivement dans les bras RT + TME et TME. La cause du décès était moins souvent liée au cancer du rectum dans le bras RT + TME (38 % *vs* 48 %). En revanche, les autres causes de décès (principalement cardiovasculaires, autres cancers, complications de la chirurgie ou de la RT, infectieuses) étaient plus fréquentes dans ce bras, expliquant la survie globale équivalente dans les 2 bras ;
- le bénéfice de la RT sur le contrôle local était observé quelle que soit la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale ;
- l'analyse des résultats selon le stade TNM montre que s'il n'existait pas d'interaction significative entre l'effet de la RT et le stade tumoral, l'impact de la RT sur le risque de récidive locale était beaucoup plus important pour les tumeurs de stade III (tableau 1).

Tableau 1. Taux de récidive locale à 10 ans

Patients	n	RT + TME	TME	p	Interaction
Éligibles					
TNM I	507	< 1 %	3 %	0,027	p = 0,312
TNM II	491	5 %	8 %	0,212	
TNM III	622	9 %	19 %	< 0,0001	
Marge circonférentielle négative					
TNM I	497	< 1 %	3 %	0,027	p = 0,15
TNM II	421	4 %	7 %	0,335	
TNM III	435	5 %	17 %	< 0,0001	

Commentaires : Avec un long recul, le bénéfice de la RT néoadjuvante en termes de contrôle local est donc confirmé puisque, même lorsqu'une TME est réalisée, cette RT courte « 5 × 5 Gy » permet encore une réduction du taux de récidive locale d'environ 50 % comparativement à la TME seule.

Dans cette étude, le bénéfice de la RT était plus prononcé pour les tumeurs avec marge circonférentielle négative et les tumeurs de stade III, et il était observé quelle que soit la distance entre la tumeur et la marge anale, suggérant ainsi que les tumeurs du haut rectum pourraient également bénéficier du traitement néoadjuvant, contrairement à ce qui avait été rapporté initialement [4].

Bien qu'aucun bénéfice clair en survie globale n'ait été observé, la RT néoadjuvante avait un impact sur la survie spécifiquement liée au cancer chez les patients avec marge circonférentielle négative, malheureusement contrebalancée par plus de décès d'autres causes, sauf chez les patients avec tumeur de stade III (survie globale à 10 ans : 40 % *vs* 50 %, p = 0 ,032).

Message à retenir : En cas de cancer rectal et avec un long recul, la radiothérapie préopératoire est significativement supérieure à la TME seule quels que soient le stade TN de la maladie et la distance de la tumeur par rapport à la marge anale en termes de récidive locale et de survie spécifique liée au cancer.

► Références

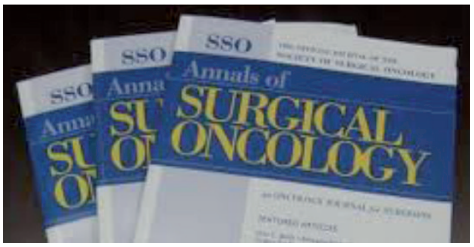
[1] MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993;341:457-60.

[2] Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med 1997;336:980-7.

[3] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001;345:638-46.

[4] Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 2007;246:693-701.

Cancéro dig. Vol. 3 N° 4 - 2011



Le TEP-scanner réalisé deux semaines après le début de la radiochimiothérapie permet-il de prédire la réponse histologique en cas de cancer du rectum localement évolué ?

Leibold T, Akhurst TJ, Chessin DB, et al. Evaluation of (18)F-FDG-PET for Early Detection of Suboptimal Response of Rectal Cancer to Preoperative Chemoradiotherapy: A Prospective Analysis. Ann Surg Oncol 2011;18:2783-9.

Christophe Mariette (Lille)

En cas de cancer du rectum localement évolué, la réponse histologique à un traitement préopératoire est un facteur pronostique majeur reconnu [1,2]. Pouvoir prédire, de façon fiable, la réponse histologique définitive peu de temps après le début du traitement permettrait d'optimiser la stratégie thérapeutique en cours de traitement, en particulier chez les malades identifiés comme non répondeurs.

Les auteurs ont donc évalué prospectivement la capacité d'un TEP-scan réalisé 8 à 14 jours après le début d'une radiochimiothérapie (RCT) pour prédire la réponse histologique chez 27 malades avec cancer du rectum de stade III.

Patients et méthodes : Un TEP-scan de référence était réalisé avant le début de la RCT puis un autre 8 à 14 jours après le début de la RCT. Pour chaque malade, la comparaison des deux examens permettait de calculer le pourcentage de réduction de la SUV max, de la SUV moyenne, et du score de glycolyse tumoral TLG. Enfin, cette comparaison permettait également de calculer un score visuel de réponse globale (VRS). Tous les TEP-scans ont été lus de manière indépendante par deux radiologues.

La réponse histologique était évaluée par le pourcentage de cellules cancéreuses viables au sein de la tumeur. Les 27 malades ont été classés en deux groupes en fonction de la réponse histologique :

- un groupe réponse majeure (n = 11) avec une réponse ≥ 95 % ;
- et un groupe réponse mineure (n = 16) avec une réponse < 95 %.

Résultats :

- Le pourcentage médian de réduction de la SUV max et moyenne était respectivement de 27 et 34 % dans le groupe réponse majeure, et de 23 et 34 % dans le groupe réponse mineure (ns).
- De même, le pourcentage de réduction du score TLG n'était pas significativement différent dans les deux groupes (44 *vs* 36 % ; p = 0,15).
- En revanche, le score visuel de réponse globale VRS médian était significativement plus élevé dans le groupe réponse majeure que dans le groupe réponse mineure (65 *vs* 33 % ; p = 0,02). En prenant une valeur seuil de 50 %, le score VRS permettait de prédire correctement la réponse histologique chez 78 % des malades : 15/16 malades du groupe réponse mineure et 6/11 des malades du groupe réponse majeure.

Les auteurs concluent qu'un TEP-scan réalisé 8 à 14 jours après le début de la RCT ne permet de prédire avec exactitude la réponse histologique définitive que chez un peu plus de ¾ des malades atteints d'un cancer du rectum. Ce taux paraît insuffisant pour proposer de modifier le schéma thérapeutique en cours de traitement.

Commentaires : Cette étude est en contradiction avec de précédentes publications qui, au contraire, avaient montré que le TEP-scan permettait de prédire précocement la réponse histologique définitive à la RCT [3,4].

Le pourcentage de concordance entre les deux radiologues était assez faible de l'ordre de 72 %. Ceci souligne la difficulté d'interprétation de cet examen rendant son utilisation en routine dans cette indication encore très incertaine. Ceci est probablement relatif au fait que la quantification de la fixation au niveau de la tumeur est réalisée avec des outils encore peu performants. Si le TEP-scan paraît ici assez performant pour détecter les mauvais répondeurs, il est peu fiable chez les bons répondeurs. En effet, 5 des 11 malades en réponse histologique quasi complète étaient considérés comme mauvais répondeurs en TEP-scan, ce qui aurait pu conduire à modifier un traitement pourtant efficace. Actuellement, le fait de pouvoir prédire précocement la réponse en cours de RCT n'a que peu d'impact clinique. En effet, en cas de prévision de mauvaise réponse, aucun traitement alternatif n'a été validé, et toutes les tentatives d'intensification de la RCT ont, pour l'instant, été peu probantes [5].

Message à retenir : Le Petscan ne semble pas constituer un « surrogate marqueur» valide de la réponse histologique à la radiochimiothérapie néo-adjuvante des cancers rectaux. Aucune place, en pratique, ne peut lui être accordée dans cette situation.

► Références

[1] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, 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;11:835-44.

[2] Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ, et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? Ann Surg Oncol 2007;14:2766-72.

[3] Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. J Nucl Med 2006;47:1241-8.

[4] Janssen MH, Ollers MC, van Stiphout RG, et al. Evaluation of early metabolic responses in rectal cancer during combined radiochemotherapy or radiotherapy alone: sequential FDG-PET-CT findings. Radiother Oncol 2010;94:151-5.

[5] Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. J Clin Oncol 2010;28:1638-44.