Cancéro dig. Vol. 4 N° 1 - 2012 - 5-21
DOI 10.4267/2042/45920

Actualités de la Littérature

Coordination : Gérard LLEDO (Lyon)

Sommaire

- Quel est le risque réel de développer un adénocarcinome sur œsophage de Barrett ?
  Christophe Mariette
- Amplification de c-MET et cancers gastriques : Une valeur pronostique péjorative mais une cible thérapeutique potentielle !
  Rosine Guimbaud
- Comparaison du statut HER2 entre tumeur gastrique et métastases
  Rosine Guimbaud
- Chimiothérapie intrapéritonéale pour cancers gastriques avancés : le retour
  Rosine Guimbaud
- Intérêt de la chimiothérapie adjuvante après résection d'un cancer colique de stade II avec facteurs de mauvais pronostic
  Gérard Lledo
- Chimiothérapie adjuvante par FOLFOX dans les cancers coliques de stade III : efficace aussi pour les tumeurs MSI ?
  Astrid Lièvre
- Une survie prolongée est possible après résection en deux temps de métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR
  Christophe Mariette
- KRAS définitivement non prédictif de la réponse au bevacizumab, BRAF toujours de mauvais pronostic !
  Astrid Lièvre
- Cancer colorectal métastatique : intérêt du cetuximab en première ligne. Résultat de l'étude COIN du MRC
  Gérard Lledo
- FOLFOX en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique : traitement continu ou intermittent ? Résultat de l'étude COIN
  Gérard Lledo
- CCRm : de nouvelles molécules en perspective ? Place de la Perifosine en deuxième et troisième lignes
  Gérard Lledo
- Fréquence des colostomies (associées ou non à une amputation abdomino-périnéale) chez les patients traités par radio(chimio)thérapie pour un carcinome épidermoïde du canal anal
  Bruno Buecher
- Vaccination anti-HPV : Un effet protecteur sur la survenue d'infection à HPV et de néoplasies intraépithéliales anales
  Bruno Buecher
- Quel est le risque d'insuffisance cardiaque sous sunitinib ?
  Rosine Guimbaud
- Le Ki67 réaffirme sa position de leader parmi les facteurs prédictifs de progression des TNE pancréatiques
  Rosine Guimbaud

© aln.editions

Quel est le risque réel de développer un adénocarcinome sur œsophage de Barrett ?

Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. Am J Gastroenterol 1999;94:86-91.

Christophe Mariette (Lille)

De nombreux travaux ont tenté d'évaluer le risque de développer un adénocarcinome (ADC) sur œsophage de Barrett (EBO), mais toujours limités par la taille de l'échantillon étudié.

Patients et Méthodes : Cette étude de cohorte a porté sur la population du Danemark durant une période allant de 1992 à 2009, en se basant sur les données des registres danois des pathologies et des cancers.

Les taux d'incidence (nombre annuel de cas pour 1 000 personnes) de l'ADC et de la dysplasie de haut grade ont ainsi été déterminés.

Pour l'évaluation du risque relatif, les ratios d'incidence standardisés ont été calculés, sur la base des taux de cancers dans ce pays sur la même période d'étude.

Résultats : L'analyse a porté sur 11 028 patients porteurs d'un EBO suivis pendant une durée médiane de 5,2 ans. Dans l'année suivant la première endoscopie diagnostique, 131 nouveaux cas d'ADC ont été diagnostiqués alors que durant les années suivantes, 66 nouveaux cas ont été rapportés, d'où une incidence de 1,2 cas d'ADC par an pour 1 000 personnes porteuses d'un EBO (IC à 95 % 0,9-1,5).

Comparé à la population générale, le risque relatif d'ADC chez les patients porteurs d'un EBO était de 11,3 (IC à 95 % 8,8-14,4). Le risque annuel d'ADC était de 0,12 % (IC à 95 % 0,09-0,15).

La détection d'une dysplasie de bas grade lors de l'endoscopie initiale était associée à une incidence d'ADC de 5,1 cas pour 1 000 personnes par an. Le risque estimé pour les patients porteurs d'une dysplasie de haut grade était légèrement supérieur. En revanche, l'incidence d'ADC parmi les patients sans dysplasie était seulement de 1,0 cas pour 1 000 personnes par an.

Les auteurs concluent que l'EBO est un facteur de risque majeur de l'ADC de l'œsophage, mais le risque annuel de 0,12 % est bien plus bas que le risque habituellement rapporté de 0,5 %, servant de base aux recommandations de surveillance. La question de cette surveillance systématique pour les patients porteurs d'un EBO sans dysplasie est donc remise en question.

Commentaires : Malgré une grande variabilité des taux d'incidence annuelle d'ADC développé sur EBO, rapportée dans la littérature, deux revues récentes font état d'estimations comprises respectivement pour la première entre 5,3 et 6,5 et pour la seconde entre 9,1 et 10,2 cas annuels pour 1 000 personnes si l'on combine ADC et dysplasie de haut grade.

Le présent travail, dont la force est une analyse en population globale, rapporte une incidence bien inférieure de 1,2 cas d'ADC pour 1 000 personnes par an, soit 4 à 5 fois moins. Il est à noter également que plus de deux tiers des ADC ont été diagnostiqués dans l'année suivant l'endoscopie initiale probablement en rapport avec une évaluation suboptimale au moment du diagnostique ou d'erreurs d'échantillonnage au moment des biopsies. Alors que les programmes de surveillance de l'EBO n'ont jamais prouvé leur impact sur la survie [1], cette étude remet sérieusement en question l'intérêt de la surveillance systématique chez les patients présentant un EBO sans dysplasie, mis en balance avec la qualité de vie et l'impact médico-économique.

Message à retenir : Dans cette étude, l'incidence de l'ADC sur EBO apparaît 4 à 5 fois moins élevée que celle usuellement rapportée, posant la question de la légitimité d'une surveillance systématique des patients porteurs d'un EBO sans dysplasie.

► Références

[1] Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. Gastroenterology 1990;99:918-22.

Amplification de c-MET et cancers gastriques : une valeur pronostique péjorative mais une cible thérapeutique potentielle !

Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, Michael M, Fox SB, Bergethon K, Lauwers GY, Christensen JG, Wilner KD, Haber DA, Salgia R, Bang YJ, Clark JW, Solomon BJ, Iafrate AJ. *MET* Amplification Identifies a Small and Aggressive Subgroup of Esophagogastric Adenocarcinoma With Evidence of Responsiveness to Crizotinib. J Clin Oncol 2011;29:4803-10.

Rosine Guimbaud (Toulouse)

MET est un proto-oncogène codant pour un récepteur « à activité Tyrosine Kinase » (au même titre que les récepteurs à EGF, HER2…). Une suractivation du récepteur MET (par amplification du gène ou par mutation activatrice) a été mise en cause dans plusieurs modèles tumoraux. Dans les cancers gastriques humains, une amplification du gène c-MET a été décrite chez certains cas.

Dans cette étude, 489 malades atteints d'un cancer œso-gastrique ont été « screenés » pour l'amplification des gènes MET, HER2 et EGFR. Dix (2 %) présentaient une amplification de MET, 4,7 % de EGFR et 9 % de HER2 ; alors que 84 % ne présentaient aucune amplification pour ces 3 gènes. Ces amplifications étaient mutuellement exclusives hormis un cas présentant à la fois une amplification MET et EGFR.

Ce petit sous-groupe des cancers œso-gastriques « MET amplifiés » était caractérisé par des tumeurs plus agressives (en différenciation, stade et survie). Par ailleurs, quatre malades de stade avancé ont été traités, au cours d'une étude de phase I, par un inhibiteur tyrosine kinase anti MET oral (Crizotinib, 250 mg × 2/j) ; deux d'entre eux ont bénéficié d'un effet tumoral (net mais transitoire).

Cette étude permet d'une part, de revoir à la baisse le pourcentage de cancers gastriques présentant une amplification du gène MET : 2 % de cette importante série occidentale (tous stades confondus, et 5 % des formes avancées) alors que la littérature rapporte habituellement des taux aux alentours de 25 % (mais le plus souvent sur des séries beaucoup plus restreintes et avec des critères de détection moins stricts). D'autre part, elle suggère que cette caractéristique confère à la tumeur un pronostic très défavorable. Enfin, elle laisse espérer bien sûr que les thérapies « anti-MET » puissent être efficaces dans ce sous-groupe.

Des essais sont en cours dans ce domaine. On rappellera l'étude de phase 2 communiquée à l'ESMO 2011 (Iveson T *et al.*, #6504) évaluant le rilotumumab (AMG102 : Ac anti- HGF : ligand du récepteur MET) en association à une chimiothérapie (ECX) chez 121 malades et retrouvant une efficacité plus marquée chez les malades avec surexpression (en IHC) du récepteur MET. Citons aussi l'étude française « MEGA », en cours, évaluant ce même rilotumumab en association avec le FOLFOX dans une étude de phase 2 à trois bras.

Message à retenir : A l'instar de HER2, l'amplification de cMET permet de distinguer un (tout petit) sous-groupe de cancers œso-gastriques qui pourrait répondre spécifiquement à une thérapie anti-cMET. Il s'agit là d'une étude très précoce et de très faible effectif qui nécessite bien sûr confirmation mais qui encourage à tester cette voie.

Comparaison du statut HER2 entre tumeur gastrique et métastases

Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, Crafa P, Bassano C, Tamagnini I, Gardini G, Nizzoli R, Leonardi F, Gasparro D, Camisa R, Cavalli S, Silini EM, Ardizzoni A. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. Br J Cancer 2011;104(9):1372-6. Epub 2011 Apr 12. Erratum in: Br J Cancer. 2011 Jun 7;104(12):1929. Capelli, S [corrected to Cavalli, S].

Rosine Guimbaud (Toulouse)

L'étude TOGa a permis de démontrer l'efficacité du trastuzumab (Ac anti HER2) associé à la chimiothérapie (5FU ou Xeloda + CDDP) en 1re ligne de traitement des patients atteints de cancer gastrique avancé avec sur-expression tumorale de HER2. Ce traitement s'est imposé comme un standard pour tout patient apte à le recevoir et dont la tumeur surexprime fortement HER2 (« IHC +++ » ou « IHC ++ et FISH positif »).

Le plus souvent la surexpression HER2 est recherchée sur la tumeur primitive ; les métastases étant plus rarement biopsiées.

Le but du travail de C. Bozzetti *et al.* (Italie) était d'évaluer la surexpression HER2 à la fois au niveau des tumeurs gastriques primitives et de leurs métastases afin de s'assurer de la concordance d'expression entre ces deux sites. La surexpression était recherchée par IHC et FISH, techniques recommandées en pratique.

Soixante-douze (72) « couples tumoraux » (primitif + métastase) ont été étudiés ; 50 % des cas étant synchrones. 68 couples tumoraux ont pu être étudiés par les deux techniques ; 15 % des primitifs et 15 % des métastases (biopsies ou cytologie) présentaient une surexpression d'HER2. Le taux de concordance était de 98,5 % pour la FISH et de 95 % pour l'IHC. Le seul cas de discordance entre primitif et métastase avec les deux techniques d'analyse était un cas de surexpression métastatique non retrouvé dans le primitif.

Ces résultats confirment des travaux antérieurs sur le même sujet : les taux de concordance élevés entre primitif et métastase suggèrent que le statut HER2 est maintenu au cours du processus métastatique. Sur le plan pratique, il ne semble donc pas nécessaire de soumettre les patients à des biopsies systématiques des métastases si l'on dispose d'échantillons tumoraux de la tumeur gastrique ne montrant pas de surexpression... La discussion reste cependant ouverte au cas par cas puisque sur cette série relativement limitée (72 cas dont 11 cas (15 %) de surexpression HER2), un cas de discordance était noté avec « rattrapage » sur l'analyse de la métastase. De plus, cette série, compte-tenu des effectifs, ne permet pas de savoir si les conclusions pourraient diverger en fonction du caractère synchrone ou métachrone des métastases...

Message à retenir : Sur cette série limitée, il existe une excellente concordance du statut HER2 entre une tumeur primitive gastrique et ses métastases.

Chimiothérapie intrapéritonéale pour cancers gastriques avancés : le retour ?

Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann Surg Oncol. 2011;18(6):1575-81. Epub 2011 Mar 23.

Rosine Guimbaud (Toulouse)

Le pronostic extrêmement sombre des cancers gastriques est en partie lié à leur capacité de dissémination intrapéritonéale. Après gastrectomie à visée curative les récidives sont fréquentes, le taux de survie à 5 ans des formes T3 ou N + restant inférieure à 30 %, avec dans plus de la moitié des cas, des récidives locorégionales et/ou péritonéales. Par ailleurs, en situation métastatique d'emblée, une carcinose péritonéale est présente dans plus de 30 % des cas.

Yang XJ *et al.* (Chine-Japon) ont analysé, pour la première fois lors d'une étude randomisée de phase III, l'intérêt de la résection chirurgicale suivie de CHIP. Soixante-huit malades, porteurs d'une carcinose péritonéale (CP) d'origine gastrique (synchrone pour 51 des cas) sans métastase viscérale ni rétropéritonéale, ont été randomisés entre « chirurgie péritonéale» *versus* « chirurgie péritonéale + CHIP ». La CHIP combinait 120 mg de Cisplatine et 30 mg de MMC, à 43 °C).

L'objectif principal était la survie globale. Les groupes étaient comparables avec d'une part, un index de médian de CP de 15 dans chaque groupe et, d'autre part, l'obtention dans 59 % des cas dans chaque bras d'une résection macroscopiquement complète de la CP (CCR0) ou laissant des résidus < 2,5 mm (CCR1).

Après un suivi médian de 32 mois, 33 des 34 patients du groupe « chirurgie » étaient décédés *vs* 29 des 34 malades du bras « chirurgie + CHIP ». La médiane de survie était significativement améliorée chez les patients recevant une CHIP en plus de la chirurgie péritonéale : 11 *vs* 6,5 mois (p = 0,046). Il n'y avait, en revanche, pas de différence significative en termes d'effets secondaires graves (11,7 % *vs* 14,7 %).

Quatre facteurs pronostiques de meilleure survie étaient identifiés en analyse multivariée : le caractère synchrone de la CP, le caractère « CCR0-1 » de la résection, la réalisation d'une chimiothérapie systémique d'au moins 6 cycles et l'absence d'effet indésirable grave.

Aucune étude avant celle-ci n'avait démontré l'intérêt de l'administration de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale per opératoire par rapport à la résection chirurgicale seule. Cet essai permet de le démontrer, au moins dans le cadre des CP d'origine gastrique, la question restant bien-sûr ouverte pour les CP d'origine colorectale, celle que pose l'essai PRODIGE 7 en cours de recrutement en France.

Dans le domaine des CP d'origine gastrique, cette étude, certes de faible effectif mais remarquable par son caractère randomisé dans cette thématique, renforce les données des séries antérieures et celles des centres français (O. Glehen *et al.*, Cancer 2010). De plus, elle permet d'identifier des facteurs pronostiques indispensables pour la sélection des malades. On remarquera cependant que le score d'extension de la CP n'apparaissait pas dans cette étude comme un facteur pronostique indépendant alors qu'il est régulièrement retrouvé dans les autres séries et dans les autres pathologies ; il semble donc prudent de ne pas l'éliminer sur cette seule étude et de continuer de considérer que cette procédure thérapeutique hautement spécialisée et potentiellement morbide ne doit pas se discuter en cas de score d'extension de la CP de plus de12 (comme suggéré par la série française), ni en dehors de critères identifiés dans cette étude, ni en dehors de centres experts... beaucoup de conditions, certes, mais un espoir réel malgré tout !

Message à retenir : Cette première étude randomisée sur la prise en charge de la carcinose péritonéale d'origine gastrique, à l'effectif limité, démontre que la CHIP associée à la chirurgie de cytoréduction, améliore les résultats de cette dernière utilisée seule, ces données demandant bien-sûr confirmation.

Intérêt de la chimiothérapie adjuvante après résection d'un cancer colique de stade II avec facteurs de mauvais pronostic

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: 3381-8.

Gérard Lledo (Lyon)

Lors de la résection d'un cancer colique, l'intérêt de la chimiothérapie postopératoire adjuvante a été essentiellement démontré chez les patients opérés d'un adénocarcinome de stade III. Quelques rares publications ont aussi suggéré l'intérêt de ce traitement chez les patients opérés d'une lésion de stade II avec un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic incluant une obstruction ou une perforation inaugurale, un stade T4, une résection de moins de 12 adénopathies, ou une faible différenciation tumorale. Cependant, de manière formelle, l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante, dans cette sous-population de stade II, n'a jamais été démontré

Les auteurs de ce travail rétrospectif, publié dans le *Journal of Clinical Oncology* de septembre 2011, se sont attachés à déterminer le bénéfice en survie globale apporté par une chimiothérapie dans une population de patients opérés d'un cancer colique de stade II avec ou sans facteur de mauvais pronostic.

Patients et méthodes : Les auteurs ont utilisé la base de données SEER (Surveillance Epidemiology End Results). Une énorme population de 43 032 individus a été incluse et stratifiée en 3 groupes :

- stade II sans facteur de mauvais pronostic (N = 6 234) ;
- stade II avec au moins un facteur de mauvais pronostic tels que définis ci-dessus (N = 18 613) ;
- stade III (N = 18 185).

Résultats : Dans le premier groupe, 19 % des patients reçurent une chimiothérapie adjuvante comparativement à 21 % et 57 % respectivement dans les deuxième et troisième groupes. Les patients inclus dans cette base avaient présenté leur cancer colique entre 1992 et 2005.

La survie globale à 5 ans fut analysée selon la méthode de Kaplan-Meier et une analyse multivariée fut menée selon une régression de Cox.

Le bénéfice de survie à 5 ans apporté par la chimiothérapie après ajustement, n'a été observé que chez les patients opérés d'une tumeur de stade III mais non chez ceux opérés d'une tumeur de stade II avec ou sans facteurs de mauvais pronostic, tel que cela apparaît dans le tableau ci-dessous :

Commentaires

- Globalement La population incluse, avec 68 % de patients de plus de 75 ans au diagnostic, apparaît plus âgée que la population habituellement rencontrée dans les essais thérapeutiques adjuvants et se présente également avec plus de comorbidités sévères. Les résultats ne peuvent donc extrapolés à ceux obtenus dans une population plus jeune et avec moins de comorbidité.
- Les résultats présentés ont été obtenus avec une chimiothérapie essentiellement à base de 5 FLUORO-URACILE et ne peuvent être directement extrapolés à des chimiothérapies plus récentes à base de 5FU associé à de l'OXALIPLATINE.
- Enfin, trois facteurs de mauvais pronostic chez les patients opérés d'un cancer colique de stade II et considérés par certains comme représentant un risque de rechute équivalent à celui d'une atteinte ganglionnaire avérée, n'ont malheureusement pas été analysés dans ce travail : les emboles vasculaires [1], les engainements périnerveux [2] et l'existence de dépôt néoplasique séreux [3].

Au total, cette étude rétrospective de très grande ampleur rejette l'intérêt d'une chimiothérapie à base de 3 FLUORO-URACILE chez les patients opérés d'un cancer colique de stade II avec ou sans facteur de mauvais pronostic en dehors des emboles vasculaires, des engainements périnerveux ou des nodules séreux néoplasiques, facteurs non examinés ici.

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] Lim SB, Yu CS, Jang SJ, *et al*. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic cancer. Dis Colon Rectum 2010;53: 377-84.

[2] Liebig C, Ayala G, Wilks J, *et al*. Perineural Invasion Is an Independent Predictor of Outcome in Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2009;27:5131-7.

[3] Belt EJ, van Stijn MF, Bril H, *et al*. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III. Ann Surg Oncol 2010;17:3203-11.

	Stades III	Stades II avec facteur(s) de risque	Stades II sans facteur de risque
n	18 185	18 613	6 234
% Chimiothérapie	57	21	19
Hazard Ratio	0,64	1,03	1,02
IC 95 %	0,60-0,67	0,94-1,13	0,84-1,25

Cancéro dig. Vol. 4 N° 1 - 2012

Chimiothérapie adjuvante par FOLFOX dans les cancers coliques de stade III : efficace aussi pour les tumeurs MSI ?

Zaanan A, Fléjou JF, Emile JF, *et al*. Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. Clin Cancer Res 2011;17:7470-8.

Astrid Lièvre (Boulogne-Billancourt)

Le FOLFOX a montré sa supériorité par rapport au 5FU seul dans le traitement adjuvant des cancers coliques de stade III où il constitue le traitement de référence. Plusieurs études ont montré que les tumeurs avec phénotype MSI ne bénéficient pas d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU [1,2] mais peu de données sont disponibles concernant l'impact pronostique d'un tel phénotype chez des patients de stade III recevant une chimiothérapie standard par FOLFOX. Le but de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique du statut MSI chez les patients opérés d'un cancer colique de stade III traités par FOLFOX.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique française ayant inclus dans 9 centres tous les patients consécutifs opérés d'un cancer colique de stade III et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX entre juin 2003 et décembre 2007.

Le statut MSI a été déterminé soit par PCR (analyse des 5 marqueurs mononucléotidiques habituels : NR21, NR24, NR27, BAT25 et BAT26), soit par immunohistochimie (analyse de la perte d'expression de hMSH1, hMLH2 et hMSH6).

Le critère principal de jugement était la survie sans maladie à 3 ans.

Résultats : Sur un total de 520 patients opérés d'un cancer colique de stade III, 303 patients répondaient aux critères d'inclusion de l'étude (chimiothérapie adjuvante uniquement par FOLFOX, débutée dans les 6 semaines suivant la chirurgie, traitement et suivi effectués dans le même centre que la chirurgie et tissu tumoral disponible). Le statut MSI a été déterminé par immunohistochimie chez 210 patients, par PCR chez 46 patients et par les 2 techniques (avec des résultats concordants) chez les 47 autres.

- Au total, 34 patients (11,2 %) présentaient une tumeur MSI.
- Le nombre médian de cycles de FOLFOX était respectivement de 9,7 chez les patients avec tumeur MSI (groupe MSI) et de 10,5 chez les patients avec tumeur MSS (groupe MSS) et le suivi médian a été respectivement de 48 mois et 41 mois dans ces 2 groupes.
- Le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 90,5 % dans le groupe MSI et de 73,8 % dans le groupe MSS respectivement (HR =2,16 ; IC 95 % :1,09-4,27 ; p = 0,027).
- Le taux de survie globale à 5 ans était de 96,8 % dans le groupe MSI contre 86,9 % dans le groupe MSS (HR = 2,11 ; IC 95 % : 0,63-7,05 ; p = 0,23).
- En analyse univariée, selon un modèle de Cox incluant toutes les variables clinico-pathologiques pronostiques habituelles, le stade tumoral (stade IIIA-B *vs* IIIC), le ratio ganglions envahis/ganglions examinés (< 0,113 *vs* ≥ 0,113) et le statut MSI (*vs* MSS) étaient significativement associés à une meilleure survie sans maladie.
- En analyse multivariée, le statut MSI était le seul facteur indépendant de bon pronostic, associé à une meilleure survie sans maladie (HR = 4,48; IC95 % :1,34-14,99 ; p =0,015).

Commentaires : Cette large étude multicentrique est la première à montrer un impact pronostique significatif du statut MSI chez les patients opérés d'un cancer colique de stade III recevant une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX : les tumeurs de stade III MSI avaient ici un excellent pronostic (taux de survie sans maladie à 3 ans supérieur à 90 %). Trois études antérieures [3,4,5] n'avaient pas montré d'impact pronostique significatif du statut MSI chez des patients traités par FOLFOX mais, contrairement à la présente étude, leur puissance statistique était insuffisante et elles incluaient des tumeurs à la fois de stade II et de stade III.

Si le statut MSI a donc ici une valeur pronostique, rien ne peut être conclut quant à sa potentielle valeur prédictive du bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX car seule une étude randomisée comparant le FOLFOX à un bras contrôle par 5FU seul ou mieux par placebo, est capable d'apporter des résultats clairs sur ce point. Ces résultats devraient être connus prochainement puisque l'analyse du statut MSI dans les essais MOSAIC et NSABP-C07 sont en cours. Les résultats de cette étude rétrospective ne permettent donc pas, en toute rigueur, de suggérer que l'oxaliplatine pourrait permettre de « réverser » la résistance au 5FU des tumeurs MSI.

Cependant, des données d'études précliniques *in vitro* permettent d'expliquer ces différences de comportement des tumeurs MSI vis-à-vis de la chimiothérapie par 5FU seul ou associé à l'oxaliplatine. Il a été, en effet, montré qu'en cas de déficience du système de réparation MMR (*MisMatch Repair*), caractéristique du phénotype MSI, les lésions de l'ADN étaient réparées principalement par le système BER (*Base Excision Repair*), démontré efficace pour contrecarrer le déséquilibre en dNTP (désoxynucléotides tri-phosphate) spécifiquement induit par le 5FU, ce qui expliquerait la résistance de ces tumeurs MSI au 5FU. À l'inverse, les adduits à l'ADN induits par l'oxaliplatine semblent être moins bien reconnus par le système de réparation MMR que ceux induits par le cisplatine par exemple, ce qui pourrait expliquer une certaine sensibilité des tumeurs MSI au FOLFOX.

En attendant d'être confirmés par des études randomisées, les résultats de cette étude incitent donc à traiter par FOLFOX tous les cancers coliques de stade III, quelque soit leur statut MSI.

Message à retenir : Chez les patients opérés d'une tumeur colique de stade III de phénotype MSI, si l'impact formel d'une chimiothérapie par FOLFOX n'est pas encore précisé, cette chimiothérapie, contrairement au 5FU seul, ne semble pour le moins pas délétère et peut donc être utilisée en attendant leS résultats de travaux complémentaires.

► Références

[1] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, *et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-57.

[2] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, *et al.* Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-26.

[3] Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, *et al.* Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. Ann Oncol 2010;21:772-80.

[4] Des Guetz G, Lecaille C, Mariani P, *et al.* Prognostic impact of microsatellite instability in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX. Anticancer Res 2010;30:4297-301.

[5] Kim ST, Lee J, Park SH, *et al.* Clinical impact of microsatellite instability in colon cancer following adjuvant FOLFOX therapy. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66:659-67.

Une survie prolongée est possible après résection en deux temps de métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR)

Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, *et al.* High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. J Clin Oncol 2011;29:1083-90.

Christophe Mariette (Lille)

Une survie prolongée après résection en deux temps (RDT) de MHCCR avancées peut être le résultat d'une sélection des meilleurs répondeurs à la chimiothérapie (CT). L'impact d'une résection complète reste plus controversé.

Les auteurs ont analysé les données collectées prospectivement de 879 patients ayant reçu seulement de la CT pour des MHCCR. Ils ont analysé la survie en intention de traiter des patients ayant eu une RDT. De plus, ils ont sélectionné une cohorte témoin de patients traités sans chirurgie, caractérisée par une maladie métastatique limitée au foie, une réponse objective à la CT, et une survie au-delà d'une année après le début de la CT.

Soixante-cinq malades ont eu le premier temps de la RDT et 62 patients remplissaient les critères d'inclusion pour faire partie du groupe témoins. Les patients du groupe RDT avaient en moyenne 6,7 ± 3,4 MHCCR d'une taille moyenne de 4,5 ± 3,1 cm. Les patients du groupe témoins avaient en moyenne 5,9 ± 2,9 MHCCR d'une taille moyenne de 5,4 ± 3,4 cm (ns). Le deuxième temps chirurgical a été réalisé chez 47 patients (72 %), une progression tumorale après le premier temps étant la cause la plus fréquente (61 %) de non réalisation du second temps.

Après un suivi médian de 50 mois, la survie à 5 ans était de 51 % dans le groupe RDT et 15 % dans le groupe témoins (p = 0,005). Chez les patients ayant eu une RDT, la non réalisation du second temps et la survenue de complications postopératoires majeures étaient des facteurs prédictifs de moins bonne survie à distance.

Les auteurs concluent que la RDT permet une excellente survie à distance chez des patients ayant des MHCCR avancées, sous l'effet conjugué d'une sélection par la chimiothérapie et de la résection complète de la maladie tumorale.

Commentaires

Les auteurs ont voulu démontrer de façon indirecte que même après une bonne réponse à la CT, il faut essayer de réséquer toute la maladie métastatique hépatique pour obtenir une survie à long terme. Les effectifs de l'étude sont réduits, mais la démonstration est assez convaincante car :

- le nombre moyen et la taille moyenne des MHCCR étaient comparables dans les groupes RDT et témoins ;
- la réponse tumorale évaluée selon RECIST était meilleure dans le groupe témoins que dans le groupe RDT ;
- le taux de patients ayant eu effectivement une RDT parmi les candidats à ce traitement est comparable à ce qui a déjà été publié [1,2] ;
- la survie chez les patients n'ayant eu que le premier temps chirurgical était plus mauvaise que dans le groupe témoin.

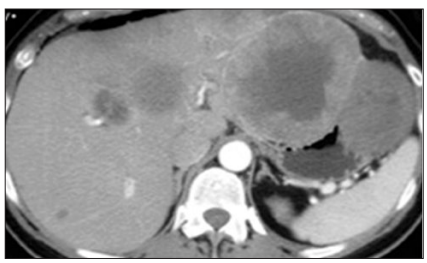
Seul bémol : la CT pourrait avoir été plus diversifiée (davantage de deuxième ligne) et plus prolongée (en moyenne 8 cycles) chez les patients du groupe RDT. Ces données ne sont pas disponibles dans le groupe témoin.

Message à retenir : Chez des patients porteurs de MHCCR avancées, une excellente survie à distance est tout à fait possible après résection en deux temps, sous l'effet conjugué d'une sélection par la chimiothérapie et de la résection complète de la maladie tumorale.

► Références

[1] Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. Ann Surg 2008;248:994-1005.

[2] Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;240:1037-49.



Cancéro dig. Vol. 4 N° 1 - 2012

KRAS définitivement non prédictif de la réponse au bevacizumab, BRAF toujours de mauvais pronostic !

Price TJ, Hardingham JE, Lee CK *et al*. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2011;29:2675-82.

Astrid Lièvre (Boulogne-Billancourt)

Plus personne n'ignore la valeur prédictive de résistance aux anticorps anti-EGFR des mutations de KRAS dans les cancers colorectaux métastatiques (CCRm). En raison des relations étroites entre la voie de l'EGFR et le VEGF, l'impact de ces mutations sur la réponse au bevacizumab a été analysé et n'a pu être démontré jusqu'à maintenant.

Dans cet article, les auteurs ont analysé l'impact prédictif et pronostique des mutations de KRAS et de BRAF dans l'essai randomisé de phase III AGITG MAX. Cet essai qui comparait en 1re ligne métastatique la capecitabine (C) aux associations capecitabine-bevacizumab (CB) et capecitabine-bevacizumab-mitomycine C (CBM) chez 471 patients, avait montré que l'addition du bevacizumab à la capecitabine améliorait la survie sans progression (SSP) [1].

Patients et méthodes : Au total, du tissu tumoral était disponible chez 66,9 % (n = 315) des 471 patients inclus dans l'essai (103 dans le bras C, 111 dans le bras CB et 101 dans le bras CBM) permettant une détermination des statuts mutationnels de KRAS et de BRAF. Cette série de 315 patients était représentative de la population globale de l'essai.

Résultats : Une mutation de KRAS était présente chez 28,8 % des patients et de BRAF chez 10,6 % d'entre eux. Le tableau 1 résume les résultats en fonction du statut de KRAS et de BRAF.

► ***Mutations de KRAS/BRAF et prédiction de la réponse au bevacizumab :***

L'amélioration de la SSP apportée par l'addition du bevacizumab à la capecitabine ± mitomycine C (objectif principal atteint de cet essai) était observée quel que soit le statut de KRAS (test d'interaction entre le statut de KRAS et l'effet du traitement : p = 0,95) ou de BRAF (test d'interaction ; p = 0,46).

Les résultats en survie globale, ne montrant aucun gain significatif en faveur du bevacizumab dans la population globale, étaient identiques quel que soit le statut de KRAS (test d'interaction ; p = 0,43) ou de BRAF (test d'interaction ; p = 0,32).

► ***Mutations de KRAS/BRAF et pronostic***

Les mutations de KRAS n'avaient aucun impact pronostique dans cette étude.

La présence d'une mutation de BRAF était associée à une diminution significative de la survie globale alors que la SSP, bien qu'inférieure, n'était pas statistiquement différente entre les patients BRAS muté et BRAF WT.

Commentaires

Cette étude vient donc confirmer l'absence d'impact prédictif des mutations de KRAS et de BRAF sur la réponse au bevacizumab suggéré antérieurement par l'analyse de ces mutations chez les patients inclus dans l'étude princeps d'Hurwitz *et al.* évaluant l'IFL ± bevacizumab en 1re ligne [2,3].

Elle confirme également la valeur pronostique péjorative des mutations de BRAF en situation métastatique et quel que soit le traitement reçu [4-6].

Message à retenir : Concernant le cancer colorectal métastatique, les mutations tumorales de KRAS n'ont pas de valeur pronostique alors que les mutations tumorales de BRAF ont un impact pronostique péjoratif. Ni l'une, ni l'autre ne présente de valeur prédictive de réponse au Bevacizumab.

	Survie sans progression médiane (mois)				Survie globale médiane (mois)			
	KRAS m	KRAS WT	BRAF m	BRAF WT	KRAS m	KRAS WT	BRAF m	BRAF WT
C	6,2	6,9	2,5	6,0	22,8	20,0	6,3	21,4
CB + CBM	8,2	8,8	5,5	9,1	17,6	19,8	9,2	20,8
	HR = 0,65 (0,42-1,02) ; p = 0,06	HR = 0,66 (0,49-0,89) ; p = 0,006	HR = 0,86 (0,37-1,95) ; p = 0,71	HR = 0,63 (0,49-0,82) ; p = 0,001	HR = 1,15 (0,70-1,89) ; p = 0,57	HR = 0,86 (0,61-1,20) ; p = 0,38	HR = 0,67 (0,29-1,53) ; p = 0,34	0,93 (0,69-1,24) ; p = 0,61
	Test d'interaction p = 0,95		Test d'interaction p = 0,46		Test d'interaction p = 0,43		Test d'interaction p = 0,32	
total	7,4	7,8	4,5	8,2	18,4	20,0	8,6	20,8
	HR = 0,89 (0,69-1,14) ; p = 0,36		HR = 0,80 (0,54-1,18) ; p = 0,26		HR = 0,97 (0,73-1,28) ; p = 0,82		HR = 0,49 (0,33-0,73) ; p = 0,001	

m : muté ; WT : wild-type (non muté); C : bras capecitabine ; CB : capecitabine-bevacizumab ; CBM : capecitabine-bevacizumab-mitomycine C

► Références

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

[2] Ince WL, Jubb AM, Holden SN, *et al.* Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. J Natl Cancer Inst 2005;97:981-9.

[3] Hurwitz HI, Yi J, Ince W, *et al.* The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. Oncologist 2009;14:22-8.

[4] Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361:98-9.

[5] Richman SD, Seymour MT, Chambers P *et al.* KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. J Clin Oncol 2009;27:5931-7.

[6] De Roock W, Claes B, Bernasconi D *et al.* Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010;11:753-62.

Cancer colorectal métastatique : intérêt du cetuximab en première ligne. Résultat de l'étude COIN du MRC

Maughan TS, Adams RA, Smith CG *et al.* Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet 2011;377:2103-43.

Gérard Lledo (Lyon)

L'étude COIN du Medical Research Council (MRC) est un vaste essai de phase III randomisé qui posait deux questions grâce à une randomisation en trois bras :

- La première était celle de l'intérêt de l'adjonction du Cetuximab, EGFR inhibiteur, à un schéma à base d'Oxaliplatine et de 5FU soit sous forme infusionnelle, soit sous forme orale (Capécitabine).
- La seconde était celle de la place d'un traitement intermittent en comparant un schéma continu à base d'Oxaliplatine et de 5FU (infusionnel ou oral) au même schéma administré de manière discontinue.

Ces deux questions ont fait l'objet d'une publication séparée ici dans le *Lancet* et le *Lancet Oncoly* [1]. L'article répondant à la première question est analysé ci-dessous.

Méthodes : Dans cet essai randomisé les patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique, à priori non résécable et éligible pour une chimiothérapie de première ligne, furent randomisés en trois bras de traitement :

- Bras A : association d'Oxaliplatine et d'une chimiothérapie par 5FU infusionnel (FOLFOX) ou Capécitabine (XELOX).
- Bras B : combinaison identique associée à du Cétuximab.
- Bras C : chimiothérapie intermittente selon les schémas FOLFOX ou XELOX.

Le choix entre le 5FU infusionnel et la Capécitabine était décidé après discussion avec le patient par l'investigateur avant la randomisation qui était pratiquée de manière centralisée par le MRC. La comparaison entre les bras A et B, faisant l'objet du premier article, est ici analysée.

L'objectif principal était représenté par la survie globale chez les patients présentant une tumeur KRAS sauvage. L'analyse était réalisée en intention de traiter. En corolaire, était également analysé l'impact des mutations NRAS, BERAF et du statut EGFR.

Résultat : 1630 patients furent randomisés dont 815 dans chaque bras. Une détermination du statut KRAS fut possible dans 1316 cas soit 81 % des patients. 565 soit 46 % présentaient une mutation de KRAS. Dans les deux bras, environ 1/3 des patients bénéficièrent d'un traitement par 5FU infusionnel et sensiblement 2/3 d'un traitement par Capécitabine. Les doses prévues au protocole sont indiquées dans le schéma n° 1. Il faut signaler d'emblée que parmi les patients du bras B avec Cétuximab, 19 % démarrèrent leur chimiothérapie avec une dose de Capécitabine abaissée à 850 mg par m^2.

- Chez les patients porteurs d'une tumeur KRAS sauvage, la survie globale médiane ne fut pas différente dans les deux groupes : 17,9 mois et 17 mois respectivement pour les bras avec Cétuximab et contrôle (HR 104, IC 95%, 087-1,23, $p = 0.67$).
- La survie sans progression fut identique, égale à 8.6 mois, dans les deux bras (HR = 0.96, IC 95%, 082-1,12, $p = 0.60$).
- En revanche, le taux de réponse fut augmenté dans le bras avec Cétuximab (64 %) comparativement au bras standard (57 % soit $p = 0,049$).
- La toxicité cutanée et digestive fut plus importante dans le bras avec

Cetuximab, de même que les mucites et les hypomagnésémies.

– Concernant les études ancillaires, il est à noter une différence de survie globale selon les différents types de mutation : 8,8 mois pour la mutation de BRAF, 14,4 mois pour celle de KRAS, et 20,1 mois en l'absence de toute mutation.

Au total, l'adjonction de Cetuximab en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique a un schéma à base d'Oxaliplatine et de 5FU, a ici permis d'augmenter chez les patients avec tumeur KRAS sauvage, le taux de réponse mais ni la survie globale, ni la survie sans progression. L'adjonction du Cetuximab a été en outre responsable d'un niveau supérieur de toxicité digestive et hématologique.

Enfin, notons que dans cette étude les patients avec tumeur KRAS muté et traités dans le bras B ne furent pas désavantagés en termes de survie par l'adjonction de Cétuximab.

À signaler aussi que les patients porteurs d'une tumeur avec mutation KRAS G13, n'ont pas obtenus de meilleures survies sous Cétuximab que ceux porteurs d'une autre mutation de KRAS.

Commentaire : Ces résultats peuvent paraître surprenants puisque les études OPUS (phase II randomisée avec cétuximab dans le bras investigationnel) PRIME (phase III avec le panitumumab dans le bras investigationnel) avait permis d'obtenir en première ligne chez les patients KRAS sauvage, une amélioration de la survie sans progression grâce à l'adjonction des AC anti-EGFR à un schéma de type FOLFOX.

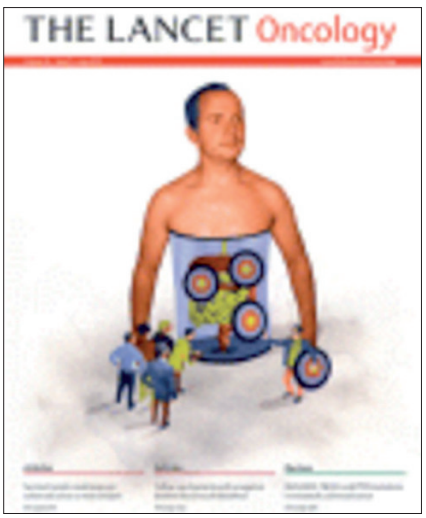
En fait, l'analyse en sous-groupe selon le type de 5FU reçu permet de constater ici un bénéfice à la limite de la significativité grâce au Cétuximab chez les patients ayant reçus du 5FU infusionnel (HR 1.06 p056).

L'étude apparaît donc négative probablement en grande partie en raison de la forte proportion de patients traités par capécitabine (2/3 des cas) qui ont cumulé la toxicité de la capécitabine, du cétuximab et de l'oxaliplatine, notamment au niveau des extrémités (syndrome mains-pieds, neurotoxicité périphérique, et fissures péri-unguéales) ayant conduit à une importante baisse de la dose-intensité de la capécitabine.

Message à retenir : L'utilisation du CETUXIMAB en première ligne chez des patients présentant une tumeur KRAS sauvage peut être envisagée en association à un schéma Oxaliplatine – 5FU infusionnel mais non avec un schéma de type Oxaliplatine-Capécitabine.

► Références

[1] Richard A Adams, Angela M Meade, Matthew T Seymour, *et al.* Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet Oncology 2011;12: 642-53.



FOLFOX en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique : traitement continu ou intermittent ? Résultat de l'étude COIN

Adams RA, Meade AM, Seymour MT, *et al.* Intermittent *versus* continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet Oncology 2011;12:642-53.

Gérard Lledo (Lyon)

En cas de cancer colorectal métastatique non résécable, l'un des objectifs est d'augmenter la survie tout en maintenant une qualité de vie optimale.

À cet égard, la stratégie « stop and go Oxaliplatine » (étude OPTIMOX 1, étude CONFIRM) avait montré qu'un traitement d'entretien par après réponse ou stabilisation tumorale par 5FU-Oxaliplatine, (FOLFOX) permettait d'obtenir une survie sensiblement équivalente à un traitement par FOLFOX continu tout en diminuant la toxicité.

L'étude COIN a dans le même état d'esprit, cherché à évaluer l'intérêt d'un traitement par Oxaliplatine associé à du 5FU infusionnel ou oral, administré de manière intermittente comparativement au même traitement administré de manière continue. En réalité, l'étude COIN, était un vaste essai de phase III conçu pour répondre chez les patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique non résécable naïfs de toute chimiothérapie, à deux questions :

– Intérêt de l'adjonction chez des patients KRAS sauvage du Cétuximab à un schéma Oxaliplatine – 5FU infusionnel ou oral.
– Intérêt d'un traitement intermittent par Oxaliplatine – 5FU infusionnel ou oral, comparativement au même schéma en administration continue.

Pour cela, les patients ont été randomisés en 3 bras de traitement :

- bras A : Oxaliplatine – 5FU oral ou infusionnel en continu ;
- bras B : mêmes schémas associés à du CETUXIMAB ;
- bras C : mêmes schémas administrés de façon intermittente.

La comparaison des bras A et B et A et C répondant aux deux questions posées, ont fait l'objet de deux articles séparés, le premier publié dans le *Lancet* [1], le second dans *Lancet Oncology* respectivement en juin et juillet 2011.

Nous rapportons ici l'article du *Lancet Oncology* relatif à l'intérêt d'un traitement intermittent, c'est-à-dire comparant les bras A et C de traitement.

Patients et méthodes

- Dans le bras C, les patients après 12 semaines de traitement, pouvaient bénéficier d'un intervalle libre sans chimiothérapie, s'ils n'avaient pas présenté de progression tumorale et étaient alors surveillés avec une reprise du traitement au moment de la progression pour une nouvelle période de 12 mois. Durant l'intervalle de pause, les patients étaient surveillés cliniquement toutes les 6 semaines et scanographiquement, toutes les 12 semaines (ou plus précocement si besoin).
- Le choix entre 5FU infusionnel ou oral était convenu à la discrétion du patient et de l'investigateur avant la randomisation. Celle-ci était réalisée de manière centralisée par le MRC.
- L'objectif principal était de démontrer que la survie globale du bras intermittent n'était pas inférieure à celle du bras continu, avec une borne prédéfinie de non infériorité de l'intervalle de confiance fixé à 1 162. Les résultats ont été rendus en intention de traiter et *per* protocole.

Résultats

- 1 630 malades furent randomisés, 815 dans chaque bras. Les caractéristiques des patients et de la maladie tumorale étaient identiques dans les deux bras de traitement. Un tiers des patients bénéficièrent d'un schéma infusionnel alors que sensiblement les 2/3 reçurent le 5 FU sous la forme orale de Capécitabine.
- La survie globale médiane, en intention de traiter, a été notée à 15.8 mois dans le bras A *versus* 14.4 mois dans le bras B (HR = 1 084, IC : 80 % : 1 008-1.65). En analyse *per* protocole, elle fut de 19.6 mois dans le bras A *versus* 18 mois dans le bras B (HR = 1.087, IC : 80 % : 0.986-1 198). On s'aperçoit donc que la limite supérieure de l'intervalle de confiance, aussi bien en intention de traiter qu'en analyse *per* protocole, apparaît supérieure à la borne prédéfinie comme définissant la non infériorité.
- Une analyse en sous-groupe prévue au protocole fut réalisée en fonction du taux plaquettaire à la baseline, inférieur ou supérieur à 400 000/mm^3. Les patients présentant un taux de plaquettes supérieur ou égal à 400 000 (28 % de l'effectif) était défavorisé sur le plan de la survie par le traitement intermittent (p = 0.0018) ; les chiffres de HR comparatifs des bras C et A étant les suivants :
  - en cas de taux de plaquettes normal, HR 0.96 (IC : 95 % : 0.8-1.15, p = 0.66) ;
  - en cas de taux de plaquettes supérieur ou égal à 400 000, HR 1.54 (IC 95% :1.17-2.03, p = 0.0018).
- En analyse *per* protocole, les effets secondaires de grade III hématologiques furent plus nombreux dans le bras de traitement continu (15 *versus* 12 %) de même que la neuropathie périphérique ou le syndrome mains-pieds. En revanche, les nausées et vomissements semblaient plus fréquents dans le bras intermittent.

Au total, bien que cette étude n'ait pas montré de manière statistiquement significative, de non infériorité du traitement intermittent, comparativement au traitement continu en cas de cancer colorectal métastatique, il semble qu'un intervalle sans chimiothérapie puisse être proposé, notamment chez les patients présentant un taux de plaquettes normal à la baseline, ce qui réduira très faiblement la survie en améliorant la qualité de vie et en réduisant les coûts de traitements.

Message à retenir : Un traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatique par 5FU (infusionnel ou oral) et oxaliplatine peut être administré de manière intermittente sans compromettre la survie mais en améliorant la qualité de vie, confirmant le bien-fondé de la stratégie « stop and go Oxaliplatine) » dans cette situation.

► Références

[1] Maughan TS, Adams RA, Smith CG *et al.* Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet 2011;377:2103-14.

Cancéro dig. Vol. 4 N° 1 - 2012

CCRm : de nouvelles molécules en perspective ? Place de la Perifosine en deuxième et troisième lignes

Bendell JC, Nemunaitis J, Vukelja SJ, *et al.* Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial of Perifosine Plus Capecitabine As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2011;29:4394-4400.

Gérard Lledo (Lyon)

Tel est l'espoir de cette étude de phase II randomisée contre placebo et publiée en novembre 2011 dans le *Journal of Clinical Oncology.*

Cette étude, a réuni 38 patients préalablement traités et pris en charge en deuxième ou troisième ligne thérapeutique pour cancer colorectal métastatique (CCRm) et les a randomisé en deux bras. Les patients recevaient dans les deux bras de la CAPECITABINE à la dose de 825 mg/m^2 matin et soir de J1 à J14 associée soit à du placebo dans le bras standard, soit à de la PERIFOSINE 50 mg par voie orale une fois par jour de J1 à J21, les cycles se déroulant sur 21 jours.

La PERIFOSINE est un alkilophospholipide, modulant la transcription du signal de la voie PI3Kinase AKT. Outre l'inhibition PI3Kinase /AKT/ M-tor, cette molécule est également activatrice d'une voie pro-aptototique (c jun nterminal kinase cascade) et également activatrice de la voie MAPkinase. Dans les études précliniques, cette drogue avait montré des effets cytotoxiques sur différentes lignées de cellules tumorales humaines, et un effet synergique en combinaison avec les agents chimiothérapiques. En phase I, elle avait en particulier montré un intérêt en association avec la CAPECITABINE chez des patients porteurs de cancers colorectaux métastatiques.

L'objectif principal était la survie sans progression et les objectifs secondaires, la survie globale, le taux de réponse, et le profil de tolérance.

Vingt et un (21) patients ont été randomisés pour recevoir de la PERIFOSINE contre 18 ayant reçu du placebo en association à la CAPECITABINE.

Résultats : Dans le bras Périfosine, le taux de survie sans progression a été pratiquement triplé (27,5 *versus* 10,1 semaines ($p < 0,001$)), la survie globale a été plus que doublée (17,7 *versus* 7,6 mois ($p = 0,0050$)) et le taux de réponse a également été triplé (20,7 %) par rapport au bras placebo. Un patient du groupe PERIFOSINE a présenté une réponse complète.

Les toxicités principales rattachées à la PERIFOSINE furent la diarrhée, les nausées, la fatigue, ainsi que le syndrome mains-pieds.

Au total, la PERIFOSINE semble représenter, sur les données de cette étude de phase II à faible effectif, une drogue intéressante aux résultats prometteurs chez les patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique en deuxième ou troisième ligne de traitement. Une étude de phase III au design similaire est actuellement en cours de finalisation.

Message à retenir : La périfosine, agent oral inhibiteur multicible de tyrosine kinase et proapoptotique pourrait se révéler intéressante dans la prise en charge des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique.

Fréquence des colostomies (associées ou non à une amputation abdomino-périnéale) chez les patients traités par radio(chimio)thérapie pour un carcinome épidermoïde du canal anal

Sunesen KG, Norgaard M, Lundby L, *et al*. Cause-specific colostomy rates after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cohort study. J Clin Oncol 2011;29:3535-40.

Bruno Buecher (Institut Curie, Paris)

Le traitement de référence des carcinomes épidermoïdes du canal anal localisés correspond à la radiothérapie, ou la radiochimiothérapie, l'amputation abdominopérinéale (AAP) étant généralement réservée aux échecs de ce traitement (défaut de contrôle tumoral ou récidive tumorale) ou à ses contre-indications (antécédent de radiothérapie pelvienne, incontinence ou destruction sphinctérienne). Des colostomies de dérivation (non associées à une AAP) sont également parfois indiquées, soit préalablement à la mise en route du traitement pour de volumineuses tumeurs symptomatiques, soit en raison de séquelles tardives sévères de la radio(chimio)thérapie alors que la stérilisation tumorale est acquise : fistules ; ulcères ; sténoses ; douleurs ; incontinence... Le taux de colostomie ou la survie sans colostomie correspondent donc à des paramètres pertinents pour l'évaluation du traitement, à la fois en termes d'efficacité et de toxicité tardive sévère.

L'étude rétrospective danoise de Sunesen *et al.* a évalué le taux cumulé de colostomies en fonction de leurs indications (colostomies « thérapeutiques » *versus* colostomies « pour séquelles ») chez 235 patients traités pour un carcinome épidermoïde du canal anal dans 4 centres hospitalo-universitaires danois entre 1995 et 2003.

Les modalités thérapeutiques étaient hétérogènes. La radiothérapie externe était délivrée selon un fractionnement « conventionnel » de 5 fractions hebdomadaires de 2 Grays. La dose totale délivrée à la tumeur était comprise entre 60 Gy et 64 Gy pour la majorité des patients (n = 190 = 81 % de l'effectif). L'irradiation pelvienne était associée à une irradiation des aires ganglionnaires inguinales dans la majorité des cas ; une curiethérapie a été délivrée chez 32 patients (14 % de l'effectif), en complément de la radiothérapie externe dans 31 cas. Cent soixante deux patients (soit 69 % de l'effectif) ont été traités par radiothérapie exclusive. Différentes modalités de chimiothérapie ont été administrées aux autres patients (généralement porteurs de tumeurs de stades T3-4 et/ou N2-3), de façon néo-adjuvante (n = 35), concomitante à la radiothérapie (n = 9) ou néo-adjuvante et concomitante (n = 29). Une exérèse locale était réalisée avant la mise en route du traitement dans 28 cas, c'est-à-dire chez 12 % des patients inclus.

Les résultats sont résumés dans le tableau 1. Les taux cumulés de colostomies « thérapeutiques » et de colostomies « pour séquelles » étaient de 26 % (IC95 % :

Tableau 1 : Fréquence et caractéristiques des colostomies réalisées chez les 235 patients inclus

	Colostomies « thérapeutiques »	Colostomies « pour séquelles » tardives[1]
Nombre	n = 64	n = 18
Incidence cumulée (IC95 %)	26 % (21 %-32 %)	8% (5 %-12 %)
Chronologie (par rapport à la fin de la RT) *dans les 2 ans* *dans les 5 ans*	 n = 57 (89 % de l'ensemble) n = 61 (95 % de l'ensemble)	 n = 15 (83 % de l'ensemble) n = 18 (100 % de l'ensemble)
Type de colostomie *associée à une AAP* *non associée à une AAP*	 n = 34 n = 30[2]	 n = 6 n = 12

AAP=Amputation Abdomino-Périnéale.

1. Principales indications des colostomies pour séquelles tardives graves : ulcération chronique ; incontinence ; fistule recto-vaginale ; lésions cutanées ; sténose fibreuse du canal anal ; obstruction intestinale.

2. Parmi les 30 colostomies « thérapeutiques » non associées à une AAP, 20 correspondaient à des colostomies pré-thérapeutiques réalisées chez les patients porteurs de volumineuses tumeurs circonférentielles et/ou associées à un envahissement d'un organe de voisinage, éventuellement abcédées.

21%-32%) et de 8% (IC95%: 5%-12%) respectivement. Près de la moitié des colostomies « thérapeutiques » (30/64) n'étaient pas associées à une amputation abdomino-périnéale. Il s'agissait dans 20 cas de colostomies pré-thérapeutiques réalisées le plus souvent chez des patients porteurs de volumineuses tumeurs, éventuellement associées à un envahissement d'un organe de voisinage ou abcédées. La très grande majorité des colostomies « thérapeutiques » ou « pour séquelles » était réalisée au cours de 2 premières années suivant la séquence thérapeutique. Une taille tumorale ≥ 6 cm était associée à une augmentation significative du risque de colostomie « thérapeutique » ; une exérèse locale préalable à la radiothérapie était liée à une augmentation significative du risque de colostomie « pour séquelles » tardives.

Il est important de souligner que les évolutions thérapeutiques actuelles du carcinome épidermoïde du canal anal permettent d'espérer une diminution significative du taux de colostomies. En effet, l'amélioration de la balistique permise par les nouvelles modalités d'administration de la radiothérapie (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; tomothérapie hélicoïdale ; ARC thérapie) devrait permettre de diminuer significativement la toxicité tardive grâce à une meilleure protection des organes à risque. L'amélioration de la tolérance devrait également permettre d'évaluer l'efficacité de schémas d'administration continue et/ou d'une augmentation de la dose totale délivrée à la tumeur afin de tenter d'améliorer le taux de contrôle tumoral.

Message à retenir : Chez les malades atteints de carcinomes épidermoïdes du canal anal, les colostomies peuvent être réalisées soit à titre « thérapeutique », soit en raison de séquelles tardives sévères de la radio(chimio)thérapie. Le risque cumulé de ces colostomies est évalué à 25% et 8% respectivement dans cette étude rétrospective danoise. La grande majorité est réalisée dans les 2 premières années suivant la fin de la radiothérapie. Les nouvelles modalités d'administration de la radiothérapie devraient permettre de réduire significativement ce risque en optimisant le traitement de la tumeur et la protection des organes à risque.

Vaccination anti-HPV : un effet protecteur sur la survenue d'infection à HPV et de néoplasies intraépithéliales anales

Palefsky JM, Giuliano AM, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011; 365: 1576-85.

Bruno Buecher (Institut Curie, Paris)

L'homosexualité masculine représente un facteur de risque d'infection anale à *Human Papilloma Virus* (HPV), de lésions de néoplasies intra-épithéliales anales (*Anal Intraepithelila Neoplasia* = AIN) et de carcinome épidermoïde invasif du canal anal.

Le travail de Palefsky *et al.* récemment publié dans le *New England Journal of Medicine* avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une vaccination par un vaccin anti-HPV quadrivalent (anti-HPV-6, -11, -16 et -18) sur le risque d'AIN dans ce groupe à risque.

Patients et méthodes :

- En pratique, 602 hommes âgés de 16 à 26 ans déclarant des pratiques homosexuelles, non infectés par le virus HIV et provenant de 7 pays (Australie, Brésil, Croatie, Allemagne, Espagne, Canada et États-Unis) ont été inclus dans cet essai randomisé : vaccination *versus* placebo. Le protocole prévoyait l'injection IM de 3 doses vaccinales ou de placebo, le jour de l'inclusion puis à 2 et 6 mois.
- Un examen anal était réalisé chez tous les sujets au moment de l'inclusion puis à 7, 12, 18, 24, 30 et 36 mois. Il comportait la réalisation d'un frottis anal (pour examen cyto-pathologique et recherche d'ADN de l'HPV), un toucher ano-rectal et une anuscopie « standard ». Une anuscopie de haute résolution avec biopsies ciblées était réalisée dans tous les cas lors de la dernière visite et à l'occasion des visites « intermédiaires » en cas d'anomalie perceptible au toucher ano-rectal ou identifiée à l'anuscopie, d'anomalie cyto-pathologique du frottis et/ou en cas de lésion péri-anale associée à HPV. La recherche d'ADN d'HPV-6, -11, -16 et -18 était réalisée à partir du matériel biopsique. Une sérologie HPV était réalisée à l'inclusion et après 7 mois.
- Les résultats ont été évalués à la fois en « intention de traiter » et « *per* protocole ». L'*analyse per protocole* a concerné une population validant les critères suivants : sérologie HPV et recherche d'ADN HPV négatives à

l'inclusion ; réalisation des 3 injections (vaccin ou placebo) et absence d'ADN HPV à 7 mois. Elle correspond à environ les 2/3 de l'ensemble de la population de l'étude. La durée médiane de suivi à partir de la 3e injection (7e mois) était de 2,2 ans. L'*analyse en intention de traiter* a concerné tous les individus ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo quels que soient les résultats de la sérologie HPV et de la recherche d'ADN HPV à l'inclusion.

- Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité de la vaccination correspondait au risque de survenue de lésions AIN 1, végétantes (condylomes) ou planes, AIN 2 ou AIN 3 (carcinome invasif) associés aux types HPV-6, -11, -16 ou -18 (validation du diagnostic histologique par un panel d'anatomopathologistes et identification d'ADN HPV par PCR réalisée à partir du tissu adjacent à la lésion).
- L'impact de la vaccination sur le taux d'infection anale persistante à HPV-6, -11, -16 ou -18, (définie par l'identification du même type d'ADN HPV sur les frottis ou les biopsies réalisés lors d'au moins 2 visites consécutives) correspondait à un autre paramètre d'évaluation de son efficacité.

Résultats

- Au moment de l'inclusion, 27,4 % des individus étaient séropositifs HPV ou positifs pour l'ADN de HPV-6 ou -11 ; 16,4 % étaient positifs pour l'ADN de HPV-16 et 11,3 % étaient positifs pour l'ADN de HPV-18.
- Les résultats concernant l'efficacité de la vaccination sont résumés dans le tableau 1 pour les populations incluses dans l'analyse en « intention de traiter » et dans l'analyse « *per* protocole ».
- Dans la population analysée « per protocole » :
  - 5 individus du groupe « vaccin » ont développé des lésions AIN de tout grade associées à HPV-6, -11, -16 ou -18 *versus* 24 patients du groupe placebo.
  - Plus précisément, le nombre de lésions AIN1 associées à HPV-6, -11, -16 ou -18 incidentes était de 4 dans le groupe « vaccin » *versus* 16 dans le groupe placebo ;
  - le nombre de lésions AIN2 et AIN3 associées à HPV-6, -11, -16 ou -18 incidentes était de 3 dans le groupe « vaccin » *versus* 13 dans le groupe placebo, soit un taux pour 100 personnes-années de 0,8 *versus* 3,1.
  - Aucun individu n'a développé de carcinome infiltrant au cours du suivi.
- La vaccination était associée à une réduction significative du taux d'infection anale HPV persistante de 59,4 % (IC95 % : 43,0-71,4) dans la population analysée en « intention de traiter » et de 94,9 % (IC95 % : 80,4-99,4) dans la population analysée « per protocole » ;
- La tolérance à la vaccination était globalement satisfaisante. Les réactions au niveau du site d'injection correspondaient aux principaux effets indésirables rapportés. Leur fréquence n'était pas significativement différente dans les groupes vaccin et placebo.

Au total, ces résultats permettent de conclure à l'efficacité de la vaccination contre les papillomavirus humains oncogènes (actuellement indiquée pour prévenir la survenue du cancer du col de l'utérus chez les jeunes filles) pour réduire le taux d'infection anale persistante et le risque de néoplasies intraépithéliales anales. Ils laissent augurer d'un impact favorable sur le risque de carcinome infiltrant et plaident en faveur de son utilisation dans les groupes à risque particulier, notamment chez les homosexuels masculins. Aux États-Unis, la FDA a accordé en 2010 une extension d'indication du vaccin quadrivalent aux jeunes garçons pour prévenir les condylomes ano-génitaux.

Message à retenir : Ces résultats indiquent que la vaccination contre les papillomavirus humains oncogènes est associée à une réduction du taux d'infections anales HPV persistantes et du risque de néoplasies intra-épithéliales anales chez des homosexuels masculins. Ils laissent augurer d'un impact favorable sur le risque de carcinome infiltrant et plaident en faveur de son utilisation dans ce groupe à risque particulier, voire de sa généralisation chez les adolescents des 2 sexes.

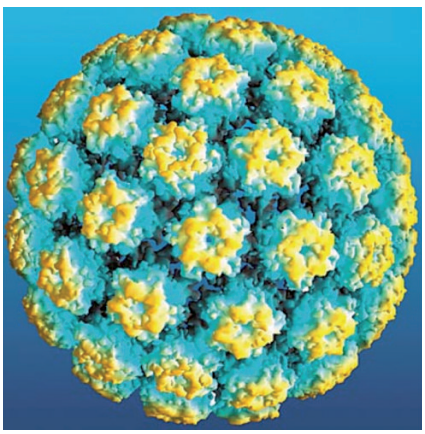


Tableau 1 : Efficacité de la vaccination anti-HPV vis-à-vis du risque de lésions néoplasiques anales

	Réduction du risque associé à la vaccination anti-HPV (% ; IC95 %) *Sujets vaccinés versus sujets recevant le placebo*	
Type de lésion	Analyse en intention de traiter[1]	Analyse *per* protocole[2]
AIN de tout grade[3] associées à une infection anale à HPV-6,-11,-16,-18[4]	50,3 % (25,7-67,2)	77,5 % (39,6-93,3)
AIN de grades 2 et 3 associées à une infection anale à HPV-6,-11,-16,-18[4]	54,2 % (18,0-75,3)	74,9 % (8,8-95,4)

AIN = Anal Intraepithelial Neoplasia

1. Population concernée par l'*analyse en intention de traiter* : tous les individus ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo quelque soit le résultat de la sérologie HPV et de la recherche d'ADN HPV à l'inclusion.

2. Population concernée par l'*analyse per protocole* : sérologie HPV et recherche d'ADN HPV négative à l'inclusion ; validation du protocole vaccinal et absence d'ADN HPV à 7 mois. L'*analyse en intention de traiter.*

3. Prise en compte des lésions AIN de tout grade : AIN1 (végétantes = condylomes, ou planes), AIN2 et AIN3

4. Identification d'ADN de HPV-6, -11, -16 ou -18 au niveau du tissu adjacent à la lésion.

Quel est le risque d'insuffisance cardiaque sous sunitinib ?

Richards CJ, Je Y, Schutz FAB, Heng DYC, Dallabrida SM, Moslehi JJ, Choueiri TK. Incidence and Risk of Congestive Heart Failure in Patients With Renal and Nonrenal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. J Clin Oncol 2011;29:3450-6.

Rosine Guimbaud (Toulouse)

Le sunitinib (inhibiteur tyrosine kinase multicibles dont le VEGFR) est un traitement de choix des cancers du rein, mais aussi des GIST (2e ligne) et des tumeurs endocrines pancréatiques ; il fait par ailleurs l'objet d'études dans de nombreuses autres indications.

Son utilisation de plus en répandue nécessite que nous soyons au fait des ses effets secondaires spécifiques potentiellement graves. À côté des effets secondaires vasculaires communs aux anti-angiogènes, classiquement pris en compte (accidents vasculaires, HTA...), l'insuffisance cardiaque congestive a été moins étudiée.

Le risque de développer une insuffisance cardiaque (IC) sous sunitinib (pour une indication de cancer rénal ou non-rénal) a donc été évalué par une métaanalyse portant sur 16 études de phase II et III. Un total de 6 935 malades a été inclus.

- L'incidence d'IC était de 4,1 % (tous stades) et de 1,5 % pour les IC graves.
- Le risque relatif, comparé aux patients traités par placebo, était de 1,81 (IC95 % : 1,3 – 2,5, $p < 0,001$) et de 3,30 pour les IC graves (IC95 % : 1,29 – 8,45, $p = 0,01$).
- Ces taux n'étaient pas influencés par l'indication du sunitinib (cancer rénal ou non-rénal) ni par les taux de survie des différentes études, laissant penser qu'il s'agit d'un phénomène survenant précocement.

Les limites de cette métaanalyse (ne reprenant pas les données individuelles) ne nous permettent pas de statuer sur l'importance des antécédents et comorbidités du malade, sur son risque individuel, ni sur l'influence des doses et schémas d'administration du sunitinib. Enfin, il est probable qu'elle sous-estime le taux d'IC tous stades confondus (puisque l'IC de bas grade n'était pas systématiquement recherchée dans toutes les études).

Néanmoins, cette étude nous permet d'attirer l'attention sur ce risque d'IC sous sunitinib estimé à près de 4 % d'IC grave chez des malades pré-sélectionnés (inclus dans des études de phase II et III). La vigilance est donc de mise en pratique médicale courante hors essai !

Message à retenir : Attention aux risques d'insuffisance cardiaque sous sunitinib : Avec au moins 3 fois plus d'IC grave sous sunitinib que sous placébo, nous devons restons vigilants.

Le Ki67 réaffirme sa position de leader parmi les facteurs prédictifs de progression des TNE pancréatiques

Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, Campana D, Pia Brizzi M, Capurso G, Scarpa A, De Braud F, Dogliotti L, Tomassetti P, Delle Fave G, Falconi M. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. J Clin Oncol 2011;29(17):2372-7. Epub 2011 May 9.

Rosine Guimbaud (Toulouse)

Dans le cadre des tumeurs neuroendocrines du pancréas (TEP), l'hétérogénéité des profils évolutifs tumoraux et des moyens thérapeutiques est telle, que la prédictivité de la progression tumorale est un élément essentiel pour diriger la prise en charge thérapeutique.

Afin d'étudier ces facteurs pronostiques, F. Panzuto *et al.* ont mené une analyse rétrospective multicentrique italienne sur 202 malades (médiane âge : 55 ans) porteurs d'une TEP sporadique (sans NEM1 ni VHL) localement avancée ou métastatique, diagnostiquée entre janvier 1998 et mai 2008, dont 172 TEP bien différenciées et 30 TEP peu différenciées. Le critère d'évaluation était la survie sans progression.

Les tumeurs étaient classées en grade G1 (Ki67 ≤ 2 %), G2 (Ki67 > 2 – ≤ 20 %) ou G3

(Ki67 > 20 %) dans respectivement 20 %, 60 % et 20 % des cas. Le suivi médian était de 27 mois.

82 % des malades ont eu une progression de leur maladie dans un délai médian de 10 mois après le diagnostic ; avec une survie sans progression médiane de 14 mois et une survie à 5 ans de 44 %. Les facteurs liés à une progression tumorale étaient :

- le grade tumoral (selon le pourcentage de Ki67), avec plus particulièrement un cut-off à 5 % de Ki67 (Ki67 > 5 %) ;
- la différenciation (peu *vs* bien différencié) ;
- et à moindre degré, l'absence de traitement anti-tumoral.

En revanche, le site des métastases (hépatiques ou extra-hépatiques), le caractère fonctionnel de la tumeur et la classification TNM n'avaient pas d'impact sur la survie sans progression.

Au total, le Ki67 était le facteur pronostique le plus important et, de plus, il était lié au délai de progression.

Cette étude nous rappelle avant tout qu'il ne faut pas sous-estimer la gravité des TEP avancées ou métastatiques au prétexte que les tumeurs endocrines sont réputées de bon pronostic... le taux de survie à 5 ans (44 %) est malheureusement éloquent.

La sélection des stades loco-régionalement avancés ou métastatiques permet de s'affranchir de la question du risque de dégénérescence des TE en général et de ne considérer que le risque de progression des TEP clairement malignes, ce qui est une situation clinique bien identifiée.

Cette étude réunit un nombre important de malades et constitue une série notable dans le domaine des TEP. Elle confirme la place centrale du taux de Ki67 % comme facteur pronostique des tumeurs neuroendocrines en général... ce qui explique son rôle déterminant dans la dernière classification des TNE (OMS 2010). Le cut-off de 2 % qui sépare les TE de grade 1 et de grade 2 peut cependant être discuté au regard de cette étude, au moins pour les TEP.

L'autre facteur pronostique retrouvé dans cette étude est la différenciation (TE peu différenciée / TE bien différenciée) ce qui est largement connu... mais qui finalement n'est que la confirmation du rôle du Ki67 puisque la nouvelle classification des TNE (OMS 2010) assimile TE peu différenciées et Ki67 > 20 % (G3).

En revanche, il ne semble pas possible de tirer de conclusion sur l'impact réel de « l'absence de traitements anti-tumoraux », identifiée comme facteur pronostique, compte-tenu des multiples biais possibles liés au caractère rétrospectif multicentrique et à l'absence de standardisation des traitements sur la longue période d'inclusion de cette étude.

Le champ de la recherche d'autres facteurs pronostiques, notamment biologiques tumoraux restent ouvert... en attendant, restons vigilants sur le taux de Ki67 qui doit figurer sur tout compte-rendu anatomo-pathologique de TEP avancées (avec relecture dans le cadre du réseau TENPATH).

Message à retenir : Le KI 67 reste le facteur pronostique le plus important des tumeurs endocrines pancréatiques et est corrélé au délai de progression. Il doit figurer sur tout compte rendu anatomopathologique de TEP.