

N° 20
Août 2013

LA LETTRE



ASCO 2013 ANNUAL MEETING

31 MAI - 4 JUIN
CHICAGO



Building Bridges to Conquer Cancer

2013 ASCO Annual Meeting

May 31 – June 4, 2013
McCormick Place • Chicago, Illinois



CANCER GASTRIQUE

► Astrid Lièvre (Saint-Cloud), Rosine Guimbaud (Toulouse)

Essai LOGiC : échec du lapatinib en 1^{ère} ligne pour les cancers gastriques HER2+

J. Hecht *et al.*, A# 4001

Depuis l'étude TOGa, il est établi que les cancers gastriques avancés HER2+ bénéficient du trastuzumab, anticorps anti-HER-2. Le lapatinib, inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) à la fois anti-EGFR et anti-HER-2 a donc été logiquement testé dans un essai de phase III international (essai LOGiC) qui comparait l'association CAPOX + Lapatinib (1250 mg/j) versus CAPOX en 1^{ère} ligne dans les cancers gastriques surexprimant HER2+. L'objectif principal était la survie globale et 487 patients ont été analysés (sur 545 randomisés, seuls les patients avec surexpression de HER2 confirmée en relecture centrale ayant été retenus).

L'essai est, de façon un peu surprenante, négatif : sans différence significative de survie entre les 2 bras (12,2 mois dans le bras expérimental vs 10,5 mois ; HR=0,91 ; p=0,35). En revanche, le sous-groupe des asiatiques (n=193) semblait bénéficier de l'association (16,5 vs 10,9 mois ; HR=0,68 : 0-48 -0,96) ainsi que les patients de moins de 60 ans (n = 236), HR 0,69 [0,51 - 0,94].

La survie sans progression, qui n'était qu'un objectif secondaire, était en revanche en faveur du Lapatinib (6 vs 5,4 mois ; HR=0,82 ; p=0,038), de même que le taux de réponse objective (53% vs 39%).

La toxicité de haut grade était majorée pour la diarrhée (58 vs 29%), le rash cutané (21% vs 7%) et le syndrome main-pied (20 vs 13%) dans le bras CAPOX + Lapatinib.

Après l'étude TyTAN ayant testé le lapatinib en 2^{ème} ligne et dont les résultats négatifs ont été présentés à l'ASCO GI (*), il s'agit donc d'une 2^{ème} étude décevante avec cet ITK anti-EGFR/anti-HER-2, même si l'analyse de sous-groupes et les objectifs secondaires laissent entrevoir quelques indices d'efficacité.

En attendant les résultats d'essais testant d'autres anti-HER2 (pertuzumab, TDM-1...) le trastuzumab reste donc la seule thérapie anti-HER2 validée dans les cancers gastriques avancés.

(*) Y-J. Bang ASCO GI 2013 A#11

SOMMAIRE

p 2 - 3 CANCER GASTRIQUE

Astrid Lièvre - Rosine Guimbaud

p 4 - 7 CANCER DU PANCRÉAS

Astrid Lièvre - Rosine Guimbaud

p 8 CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Astrid Lièvre - Rosine Guimbaud

p 8 - 11 CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Pascal Artru - Côme Lepage - Julien Taïeb

p 11 - 15 CANCER COLORECTAL NON MÉTASTATIQUE

Pasca Artru - Julien Taïeb

p 16 RECTUM

Sylvain Manfredi

p 17 TUMEURS NEUROENDOCRINES

Astrid Lièvre - Rosine Guimbaud

p 18 - 19 GIST

Astrid Lièvre - Rosine Guimbaud

p 20 - 23 BIOMARQUEURS EN ONCOLOGIE DIGESTIVE

Frédéric Bibeau



Recherche de marqueurs tumoraux prédictifs de réponse au Cetuximab chez les patients traités dans l'étude EXPAND : pas de signal du côté de HER2 et EGFR

F. Lordick et al., Abstract 4021

L'étude de phase III internationale EXPAND récemment publiée (*) nous a appris que l'ajout du cetuximab n'apportait aucun bénéfice à une chimiothérapie par capecitabine-cisplatine en 1^{ère} ligne des cancers gastriques avancés. Une analyse en parallèle de biomarqueurs a été réalisée.

Les résultats présentés à l'ASCO concernent l'analyse du statut de HER-2 (en immunohistochimie + FISH) et de l'expression de EGFR (en immunohistochimie). Au total, 144 des 679 (21 %) tumeurs analysées étaient HER-2+. Ces tumeurs étaient associées à de meilleurs taux de survie et de réponse que les tumeurs HER-2-, quel que soit le bras de traitement.

Le statut HER2, s'il apparaît globalement pronostique, n'est pas prédictif de réponse ou de résistance au cetuximab. Quant à l'expression de EGFR, elle était globalement très faible dans ces tumeurs où un seuil discriminant n'a pu être identifié, bien qu'une expression élevée avait tendance à être corrélée à une meilleure réponse à l'anti-EGFR. Ainsi, l'ajout du cetuximab à l'association capecitabine-cisplatine pourrait-il éventuellement bénéficier à un sous-groupe de patients surexprimant EGFR ?

Pour l'instant aucune piste ne se dégage clairement avec ces 2 marqueurs. On aurait souhaité avoir quelques informations aussi sur le statut mutationnel de KRAS.

(*) F. Lordick *Lancet Oncol.* 2013;14:490-9

Traitement de 2^{ème} ligne des cancers gastriques avancés : une preuve de plus par l'étude COUGAR-02

Hugo Ford et al. A# 4023

L'intérêt d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne dans le traitement palliatif des cancers gastriques avancés, en terme d'allongement de la survie, a été récemment démontré, avec des monothérapies par taxane ou irinotécan (vs BSC), grâce à l'étude

coréenne de phase 3 de J-H. Kang (*) et, à bien moindre degré (car de très faible effectif, n = 40), à l'étude allemande de Thuss-Patience (**). Ces deux monothérapies avaient aussi été comparées entre elles au cours d'une étude asiatique de phase 3 présentée à l'ASCO 2012 (***) sans différence d'efficacité entre elles.

Une nouvelle étude de phase 3, l'étude britannique COUGAR-02, vient confirmer l'intérêt d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne par taxane (Docetaxel) en monothérapie dans une population occidentale.

Cet essai a inclus 168 malades atteints d'un adénocarcinome oesogastrique avancé (estomac : 46 %, cardia : 34 % et oesophage 20 %), progressifs moins de 6 mois après une 1^{ère} ligne à base de 5FU-Platine (43% avaient même progressé en cours de 1^{ère} ligne), avec un IP OMS de 0 à 2 (0 : 27%, 1 : 57%, 2 : 15 %). La randomisation comparait un bras Docetaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines (6 cycles) vs « Best Supportive Care » avec un objectif principal de survie globale et une analyse de la qualité de vie parmi les objectifs secondaires.

L'étude est positive, le traitement par docetaxel en 2^{ème} ligne permettant une amélioration de la survie globale à 5,2 mois de médiane vs 3,6 mois ; HR : 0,67 (IC 95% : 0,49-0,2), p = 0.01, malgré le fait que moins d'un quart des patients avait reçu les 6 cycles (médiane de cycles reçus : 3) traduisant la fragilité de la population d'étude. La toxicité était à l'origine de 31 % des arrêts thérapeutiques avec néanmoins un taux de toxicité de haut grade modéré et essentiellement hématologique. Enfin la chimiothérapie s'accompagnait d'un effet bénéfique sur les scores de douleur et de l'absence d'impact délétère sur la qualité de vie.

Cette étude, appliquée à une population occidentale de mauvais pronostic comme en attestent les médianes de survie, vient donc confirmer l'intérêt d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne dans les cancers oesogastriques avancés.

(*) J-H. Kang (*JCO* 2012)

(**) Thuss-Patience (*EJC* 2011)

(***) Ueda S et al, #LBA 4002



CANCER DU PANCRÉAS

Astrid Lièvre (Saint-Cloud), Rosine Guimbaud (Toulouse)

★ EN ADJUVANT

Essai JASPAC01 : le S-1 s'impose en adjuvant au Japon

A. Fukutomi et al., A4008

L'étude européenne ESPAC3 (Neoptolemos, JAMA 2010 ; 304 : 1073-1081) avait montré une équivalence d'efficacité de la gemcitabine et du 5FU (FUFOL) en traitement adjuvant après résection à visée curative R0 ou R1 des cancers du pancréas et, récemment, la non-infériorité du S-1 par rapport à la gemcitabine a été rapportée en situation métastatique (Ueno J., Clin Oncol 2013 ; 31:1640-8).

L'étude japonaise de phase III JASPAC-01 a comparé la gemcitabine à la fluoropyrimidine préférée des japonais, le S-1.

L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité du S-1. Entre 2007 et 2010, 385 patients ont été randomisés. Les résultats publiés sont ceux de l'analyse intermédiaire sous recommandation du comité indépendant. Pour la survie globale le hazard ratio est à 0,54 en faveur du S-1, prouvant non seulement sa non-infériorité, mais aussi sa supériorité ($p < 0,0001$), (tableau 1).

	Gemcitabine (n=191)	S-1 (n=187)	HR	p
Survie globale (mois)	25,9	NA	0,54 (0,35 – 0,83)	< 0,0001
Survie sans rechute (mois)	11,2	23,2	0,57 (0,45 – 0,72)	< 0,0001

Tableau 1 : Résultats de l'étude JASPAC 01

De même la probabilité de survie à 2 ans est de 53 % pour les patients traités par gemcitabine et de 70 % pour ceux ayant reçu du S-1. Le taux de survie sans récurrence à 2 ans était de 29 % vs 49 % (HR : 0,56 ; $p < 0,0001$). Le profil de tolérance était globalement superposable entre les 2 bras, avec cependant moins de leuco-

neutropénies sévères pour le S-1.

On soulignera la qualité de la chirurgie puisque le taux de résection R1 est de 13 %, notablement plus bas que dans les autres études de chimiothérapie adjuvante déjà publiées ; ce qui peut expliquer les bons taux de survie observés. Il n'en reste pas moins que la supériorité du S-1 par rapport à la gemcitabine impressionne.

Ces données nécessiteraient d'être revisitées à la lumière de l'expression tumorale de hENT1 (facteur prédictif du bénéfice de la gemcitabine en adjuvant). Et le S-1 mériterait d'être évalué en population occidentale puisque l'on sait que le métabolisme des fluoro pyrimidines orales est différent entre l'Asie et l'Europe.

Essai CAP-002 : une phase II randomisée allant dans le même sens que JASPAC01

H. Yoshitomi et al., Poster 4056

La chimiothérapie adjuvante après résection des cancers pancréatiques est maintenant bien affirmée. La gemcitabine ou le 5FU, en monothérapie, en constituent les standards... avec un regain évident d'intérêt pour le 5FU sous sa forme S1 en monothérapie chez les asiatiques. Quid de l'association des deux : gemcitabine + S-1 ? C'est la question que pose l'étude japonaise de phase II CAP-002.

Au total, 96 malades ayant bénéficié d'une résection chirurgicale R0 ou R1 d'un adénocarcinome pancréatique dans les 8 semaines précédentes, ont été randomisés en 3 bras : gemcitabine, S-1 et gemcitabine + S-1.

L'objectif principal de l'étude était le taux de survie sans rechute à 2 ans : il était de 24,2 % pour le bras gemcitabine, 28,1% pour S-1 et 34,4 % pour l'association gemcitabine + S-1 ; les différences n'étant pas significatives. La médiane de survie globale était respectivement de 21 mois (gemcitabine), 26 mois (S-1) et 27, 6 mois (G + S-1) (ns). Le profil de toxicité était meilleur dans le bras S-1 ; il était peu augmenté dans l'association gemcitabine + S-1 par rapport à la gemcitabine seule.

Bien que la différence du taux de survie sans rechute n'apparaisse pas significative dans cette étude de phase II, l'in-



térêt du S-1 se confirme, comme dans l'étude JASPAC-01.

Concernant l'association gemcitabine + S-1, il faudra attendre les résultats de l'essai européen ESPAC-4 toujours en cours (gemcitabine vs gemcitabine + capécitabine).

hENT1 : valeur prédictive du bénéfice de la gemcitabine confirmée par une nouvelle étude

J.P. Neoptolemos *et al.*, A4006

hENT1 est un transporteur membranaire permettant l'entrée de la gemcitabine dans la cellule. Plusieurs études rétrospectives et concordantes ont montré que l'expression de hENT1 avait une valeur prédictive du bénéfice de la gemcitabine en situation adjuvante chez les patients opérés à visée curative d'un cancer du pancréas (Marechal, Clin Cancer Res 2009; Farrell Gastroenterology 2009; Marechal, Gastroenterology 2012).

Sa valeur prédictive a été de nouveau évaluée rétrospectivement chez des patients inclus dans les 2 essais randomisés adjuvants : ESPAC 1 (4 bras : surveillance, chimiothérapie, radiothérapie et radiochimiothérapie, n = 289) et ESPAC-3 (2 bras : gemcitabine vs FUFOL, n = 1088). Au total, dans cette étude, une analyse de l'expression de hENT1 a été réalisée chez 176 patients ayant reçu de la gemcitabine et 176 ayant reçu du FUFOL. La survie globale était comparable dans les 2 groupes (23,4 et 23,5 mois). La surexpression de hENT1 était asso-

ciée à une meilleure survie uniquement dans le groupe gemcitabine : 26,2 mois pour les « High-hENT1 » vs 17,1 mois pour les « low-hENT1 », p = 0,002. Ces données étaient confirmées en analyse multivariée et il existait une interaction significative entre l'expression de hENT1 et le traitement par gemcitabine (HR=0,60 (IC95 %: 0,43-0,83), p<0,0002).

Cette nouvelle analyse vient conforter la valeur prédictive de l'expression de hENT1 en terme d'efficacité de la gemcitabine en adjuvant, ce qui pourrait servir de base à une stratégie thérapeutique individualisée dans cette situation : prescription de gemcitabine chez les patients avec surexpression de hENT1 et prescription de 5FU chez les autres.

★ FORMES LOCALEMENT AVANCÉES

Essai LAP 07 : la radiochimiothérapie de clôture et l'erlotinib ont-ils leur place dans le traitement des cancers localement avancés ?

P. Hammel *et al.*, LBA 4003

Les résultats très attendus de l'étude intergroupe LAP 07 ont été présentés par Pascal Hammel en session orale. Cet essai posait deux questions sur le traitement des adénocarcinomes pancréatiques localement avancés non résécables. La première question majeure portait sur l'intérêt d'une radiochimiothérapie (RCT) de « clôture » ou la poursuite de la chimiothérapie (CT) chez les patients stabilisés après 4 mois de CT première par gemcitabine.

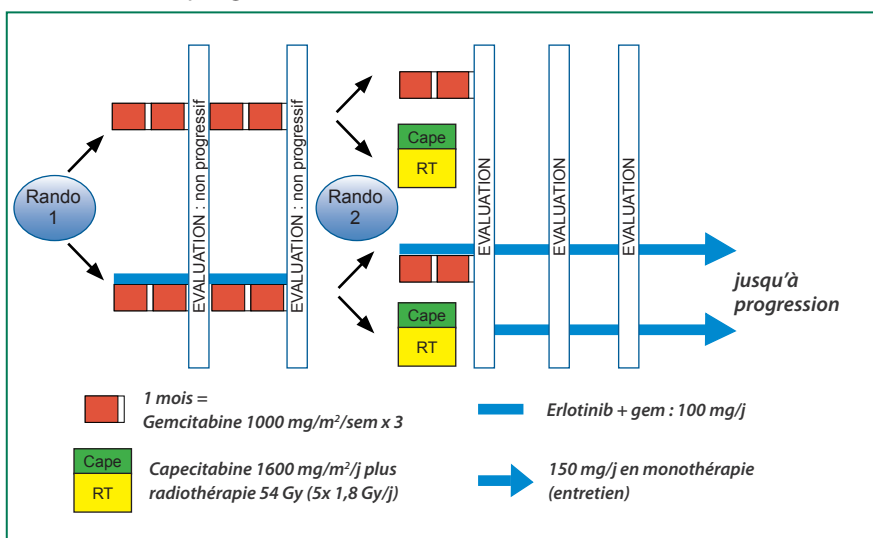


Figure 1 : Essai LAP 07

L'intérêt de cette stratégie thérapeutique avait été suggéré par plusieurs études rétrospectives (Krishnan Cancer 2007 ; 110 : 47-55 ; Huguet J Clin Oncol 2007 ; 25 :326-31) mais jamais évaluée de façon prospective et randomisée.

La deuxième question portait sur l'intérêt d'associer l'erlotinib à la gemcitabine, cette association ayant démontré un bénéfice très modeste dans une étude qui avait regroupé des cancers du pancréas localement avancés et métastatiques (Moore J., Clin Oncol 2007 ; 25 :1960-66).

Cet essai, ayant pour objectif principal la survie globale, prévoyait d'inclure 722 patients. Les patients étaient randomisés une 1^{ère} fois entre gemcitabine versus gemcitabine + erlotinib.



S'ils n'étaient pas progressifs après 4 mois de chimiothérapie, ils étaient randomisés une 2^{ème} fois entre RCT (54 Gy en 6 semaines + capecitabine en concomitant) versus poursuite de la chimiothérapie pendant 2 mois.

L'étude a été finalement close aux inclusions après 442 patients inclus en raison de l'absence de bénéfice de la RCT. Parmi eux, 269 (61%) ont pu atteindre la 2^{ème} randomisation.

Aucune différence significative de survie globale n'a été mise en évidence entre le bras CT et le bras RCT (figure 1). Il n'y avait pas non plus de différence en terme de survie sans progression (11,8 vs 12,5 mois ; HR=0,9 ; p=0,21). La tolérance de la RCT a été bonne, seules les nausées de grade 3-4 étaient plus fréquentes.

Concernant l'erlotinib, aucune efficacité de ce dernier n'a été observée en termes de survie globale et de survie sans progression (9,3 vs 10,7 mois). En revanche les toxicités de haut grade étaient majorées (anémie, neutropénie fébrile, diarrhée, rash acnéiforme) par l'ajout de l'erlotinib.

En conclusion, malgré sa bonne tolérance, la RCT de «clôture» ne peut plus être recommandée de façon systématique mais pourrait rester une option chez certains patients (sous-groupes restant à définir)

Cette étude conclut également de façon claire sur l'absence d'indication de l'erlotinib.

★ FORMES MÉTASTATIQUES

Essai MPACT : le Nab-paclitaxel-gemcitabine devient un nouveau standard

D. Von Hoff, et al., A 4005

Le nab-paclitaxel (nab-P) est un paclitaxel de nouvelle génération, comprenant des nanoparticules d'albumine liées à la molécule active. Il permet ainsi l'obtention de concentrations tumorales élevées et évite l'utilisation de solvants potentiellement toxiques. Son efficacité a déjà été démontrée dans le cancer du sein ; c'est maintenant au tour du cancer du pancréas. En effet, là où toutes les études de « Gemcitabine + un autre cytotoxique » ont échoué à montrer un bénéfice par rapport à l'administration de la gemcitabine seule... le nab-P a réussi. Cette information, déjà rapportée à l'ASCO GI, a de nouveau

été présentée en session orale.

Cette étude internationale de phase III a évalué l'association « nab-P (125 mg/m²) suivi de Gemcitabine 1000 mg/m² hebdo 3 semaines / 4 » versus le standard : Gemcitabine seule (hebdo x 7 semaines puis 3 semaines / 4). L'objectif principal de l'étude était logiquement la survie globale.

Un total de 861 malades atteints d'adénocarcinome pancréatique métastatique a été randomisé. La moyenne d'âge était de 63 ans, 39 % de la population avait un indice de Karnofsky entre 70 et 80 %, les localisations métastatiques concernaient le foie dans 84 % des cas et les poumons dans 39 %.

L'association nab-P a permis une amélioration significative de la survie globale, ainsi que de la survie sans progression et du taux de réponse (tableau 2).

	Nab-Pacli + G	G	HR (IC 95%) et p
Survie globale médiane (mois)	8,5	6,7	HR=0,72 [0.62 - 0.83] p = 0,000015
Survie sans progression médiane (mois)	5,5	3,7	HR : 0,69 [0.58 - 0.82] p = 0,000024
Taux de RO (centralisée)	23 %	7 %	< 1,1 10 ⁻¹⁰
DCR	48 %	33 %	7,2.10 ⁻⁶
Réponse TEP-scan (n = 257)	63 %	38 %	0,000051
Décroissance CA19-9 > 90% (n=168)	31 %	14 %	< 0,0001

Tableau 2
Résultats de l'étude MPACT

La nouveauté de l'ASCO concerne la réponse métabolique au TEP scan également plus importante dans la bras Nab-Paclitaxel + gemcitabine, ainsi que la diminution de plus 90% du CA19-9, ces deux paramètres étant par ailleurs associés à une meilleure survie.



Les principaux effets secondaires (G3-4) furent la neutropénie (38 vs 27 %), la fatigue (17 vs 7 %) et la neuropathie (17 vs 1%).

Voilà donc, enfin, une alliance réussie avec la gemcitabine qui, dans les situations de cancer métastatique du pancréas, perd sa place en monothérapie (place qui lui restait pour les malades ne pouvant recevoir du FOLFIRINOX...).

Reste maintenant à espérer que le nap-P (Abraxane®) soit disponible en France.

On regrettera l'absence de données concernant l'expression tissulaire de la protéine SPARC impliquée dans le transport intra-cellulaire du Nab-Paclitaxel (de part sa haute affinité avec l'albumine) dont la valeur prédictive avait été suggérée par l'auteur de cet essai à partir des données de l'étude de phase 1-2 (Von Hoff, JCO 2011 ; 29 : 4548-4554).

Essai LEAP : une nouvelle gemcitabine hydrophobe (le CO.101) pas plus efficace que la gemcitabine classique

E. Poplin et al., A4007

Le CO.101 est une molécule constituée de la gemcitabine conjuguée à un lipide. En raison de son caractère hydrophobe, cette molécule n'aurait pas recours à hENT1 pour pénétrer dans la cellule, contrairement à la gemcitabine classique.

L'essai international de phase III LEAP a comparé le CO.101 à de la gemcitabine classique en traitement de 1^{ère} ligne des cancers du pancréas métastatiques avec pour objectif principal de démontrer la supériorité du CO.101 sur la gemcitabine chez les patients ne surexprimant pas hENT1 (low-hENT1). Une analyse en immunohistochimie de l'expression de ce transporteur membranaire a été, en effet, effectuée de manière prospective dans cette étude ayant inclus 367 patients. Une autre question posée par cet essai était de savoir si, comme cela est démontré par plusieurs études en situation adjuvante, l'efficacité de la gemcitabine est supérieure chez les patients high-hENT1 par rapport aux patients low-hENT1 en situation métastatique.

Les résultats de cette étude sont totalement négatifs puisque le CO.101 ne montre aucune supériorité sur la gemcitabine chez les 232 patients low-hENT1 (tableau 3), ni même chez l'ensemble des patients. De plus, il n'existait aucune différence en

survie globale selon l'expression de hENT1 dans le bras gemcitabine.

Low-hENT1 (n=232)	CO.101	gemzar	HR (IC 95%)	p
SG médiane (mois)	5,7	6,1	0,994 (0,746-1,326)	0,97
SSP médiane (mois)	3,1	3,8	-	ns
RO (%)	17	26	-	ns

Tableau 3
Résultats de l'essai LEAP chez les patients low-hENT1

Cette étude ne permet donc pas de confirmer ses hypothèses puisque :

- le CO.101 n'est pas supérieur à la gemcitabine classique
- l'expression de hENT1 ne semble pas influencer l'efficacité de la gemcitabine en situation métastatique, tout du moins dans cette étude, contrairement à ce qui est observé en situation adjuvante.





CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Astrid Lièvre (Saint-Cloud), Rosine Guimbaud (Toulouse)

Essai GONEXT (PRODIGE 10) : Sorafenib + GEMOX en phase II

E. Assenat et al. A4028

L'étude de phase II randomisée française GoNext ou PRODIGE 10 a évalué l'intérêt de combiner le sorafenib, traitement standard actuel des CHC avancés, au GEMOX. Cette chimiothérapie qui avait montré une efficacité dans plusieurs études de phase II, a récemment confirmé son intérêt dans une étude de l'AGEO portant sur une série rétrospective de 204 CHC (Zaanan, J. Hepatol 2013).

Les 83 patients inclus dans cette étude ont donc reçu soit du sorafenib, soit l'association sorafenib + GEMOX, avec, pour objectif principal, la survie sans progression (SSP) à 4 mois qui devait être atteinte chez 24 des 39 patients du bras expérimental. Cet objectif a été rempli puisque 25 patients étaient sans progression à 4 mois. En revanche, ni la SSP médiane (4,6 vs 6,2 mois ; $p=0,684$) ni la survie globale médiane (13 vs 13,5 mois, $p=0,114$) n'étaient améliorées de façon significative, malgré des taux très encourageants. Le taux de réponse objective (9 % versus 16 %) et, de façon plus large, le taux de contrôle tumoral (70 % versus 77 %), n'étaient pas non plus meilleurs.

L'ajout du GEMOX a entraîné plus de toxicité hématologique, de syndrome main-pied et de neurotoxicité de grade 3-4, mais sans modifier la compliance au traitement ni la dose-intensité du sorafenib.

Cette étude de phase II, positive pour son objectif principal et rapportant une tolérance acceptable de l'association sorafenib + GEMOX incite à évaluer cette option thérapeutique en phase III, sur un nombre de patients plus important et peut-être mieux sélectionnés par des biomarqueurs dont l'analyse est en cours.

LE CANCER COLORECTAL NON MÉTASTATIQUE (surveillance, adjuvant, pronostic)

Pascal Artru (Lyon), Côme Lepage (Dijon) et Julien Taïeb (Paris)

★ SURVEILLANCE INTENSIVE OU NON ?

Quand la recherche anglaise s'attelle à la surveillance...

D. Mant, A#3500

L'étude britannique présentée par D. Mant compare différentes modalités de surveillance, comme Prodiges 13. Il s'agit, actuellement, de la plus importante étude de surveillance ayant été menée jusqu'à son terme : 1 202 patients réséqués à visée curative d'un cancer colorectal (stade I, II, ou III) ont été répartis en 4 bras de surveillance à l'issue de deux randomisations succes-

sives : surveillance ou non de l'ACE tous les 3/6 mois puis type d'imagerie (minimale - 1 seul scanner à 12/18 mois - ou intensive scanner tous les 6/12 mois). Jusqu'alors les méta-analyses regroupant les essais de surveillance avaient permis de définir qu'une surveillance rapprochée était utile et qu'elle devait comporter une imagerie hépatique régulière. Le choix d'avoir



un bras de randomisation avec une seule imagerie paraît donc d'emblée audacieux.

L'objet de la surveillance est de réséquer les récidives, or dans cette étude on est frappé par le fait que seulement 6 % des patients présentant une récidive aient été opérés à visée curative (8% dans le meilleur bras). L'analyse des données issues du Registre Bourguignon des cancers digestifs montre que près d'un quart des récidives métastatiques et environ 60 % des récidives locales bénéficient de résection à visée curative (*Ann Oncol.* 2005 May ; 16:756-61. *Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer.* Guyot F., Faivre J., Manfredi S., Meny B., Bonithon-Kopp C., Bouvier A-M.). Ces chiffres sont importants car ils constituent la base de l'utilité de la surveillance.

Les résultats de l'étude FACS montrent que des taux de résection jusqu'à 3 fois plus élevés (mais restant extrêmement faible) sont obtenus dans les bras où sont réalisées soit une mesure régulière de l'ACE soit une imagerie plus intensive soit la combinaison de ces 2 possibilités. Les auteurs concluent qu'il n'y a aucun avantage à surveiller à la fois avec l'ACE et scanner : ils recommandent donc la surveillance par suivi de l'ACE combiné avec un seul scanner à 12/18 mois.

À ce jour, aucune différence dans la mortalité globale a été

démontrée puisque les données ne sont pas matures.

En conclusion les résultats de cette étude demandent à être confirmés et notamment en terme de survie globale qui est l'objectif final de la surveillance.

L'étude Prodig 13 développée par la FFCD qui évalue l'intérêt d'une surveillance de l'ACE (4-6 mois) versus pas et l'intérêt de l'utilisation d'une surveillance par imagerie renforcée (alternance TDM-échographie / 4-6 mois) versus une imagerie conventionnelle (RP+échographie / 4-6 mois) garde donc toute sa place. Une collection de sang et de blocs de tissus tumoral et sain est constituée parallèlement pour valider des biomarqueurs pronostiques sériques, génétiques ou immunologiques (étude ancillaire). Cela nous permettra peut-être enfin d'avoir des réponses sur les stades II qui pourraient bénéficier d'un traitement adjuvant, et sur ceux qu'il faudrait surveiller plus activement. L'analyse médico-économique permettra de déterminer l'efficacité des modes de surveillance.

Près de 1 400 patients sont déjà inclus sur les 1948 nécessaires. Le critère principal de cette étude est la survie globale.

Deux analyses intermédiaires sont prévues au protocole et nous n'avons pour l'instant pas atteint le nombre suffisant d'événements (n=242) pour la 1^{ère} analyse intermédiaire planifiée.

★ PETACC8 : pas d'avancée dans le traitement adjuvant des tumeurs de stade III

J. Taïeb, A#3525

L'étude PETACC8 est l'une des plus grandes études européennes jamais réalisée.

Cette étude promue par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) testait l'intérêt du cetuximab en association au FOLFOX4 après résection d'une tumeur colique de stade III. Les résultats de l'analyse intermédiaire programmée sont rapportés. Cette étude amendée en 2008 pour n'inclure que les patients KRAS non mutés et ayant inclus au total 2564 patients est malheureusement négative.

Les survies sans maladie (SSM) étaient identiques chez les patients KRAS non mutés traités par FOLFOX seul et ceux traités par FOLFOX + cetuximab (HR : 1.047, p=0.65).

Des résultats similaires étaient retrouvés chez les patients

KRAS et BRAF non mutés (HR : 0.985 ; p=0.91). Les analyses de sous groupe planifiées dans le protocole permettaient de constater une tendance à un effet bénéfique du cetuximab chez les patients porteurs de tumeurs plus graves (T4, N2, peu différenciées, occluses ou perforées) la différence étant significative pour les tumeurs T4N2. A l'inverse une tendance à un effet délétère du cetuximab était retrouvée chez les femmes, les patients de plus de 70 ans et les tumeurs coliques droites. Le phénotype MSI de ces tumeurs (potentiellement associé à ces caractéristiques cliniques) est en cours d'évaluation.

Enfin, l'analyse des 792 patients KRAS mutés initialement inclus dans l'étude nous apporte deux informations intéressantes. La première est que l'on observe contrairement à ce



qui a été rapporté en situation métastatique dans certaines études, aucun effet délétère de l'association FOLFOX + cetuximab dans cette population. La deuxième est que cette population semble avoir une SSM à trois ans inférieure à

celle observée chez les KRAS non mutés (70 vs 76%) soulignant le rôle pronostique de cette mutation confirmé par d'autres études lors de ce congrès.

★ Neurotoxicité à l'oxaliplatine : pas d'efficacité de la prémédication systématique par perfusions de calcium et magnésium

Loprinzi, A#3501

Côlon adjuvant, prévention de la neurotoxicité de l'Oxaliplatine : une étude américaine, réalisée en situation adjuvante a randomisé placebo vs perfusions de Ca/Mg avant et après, vs Ca/Mg avant et placebo après perfusion de l'Oxaliplatine.

L'analyse de la neurotoxicité reposait sur deux échelles différentes. Sur les 353 patients traités aucune différence de neurotoxicité n'était notée.

Cette étude clos définitivement le débat.

★ Côlon droit ou gauche : sortir de la confusion

Popovici, A#3522 - Sinicrope A#3523 - Missiaglia A#3526 - Maus A# 3527 - Brule A#3528

Une petite série de travaux se sont intéressés cette année à une vieille histoire : la localisation droite ou gauche de la tumeur colique.

À l'heure de la caractérisation moléculaire et des thérapies ciblées cette vieille notion est revisitée dans pas moins de 5 travaux, européens pour la plupart.

La lecture et l'interprétation des résultats rapportés, sont malheureusement compliquées, en raison des populations étudiées (adjuvant et ou métastatique), de l'approche de recherche (clustering ou prédéfinie), de la taille des études (380 à plus de 2500 patients) ... et surtout de résultats parfois contradictoires.

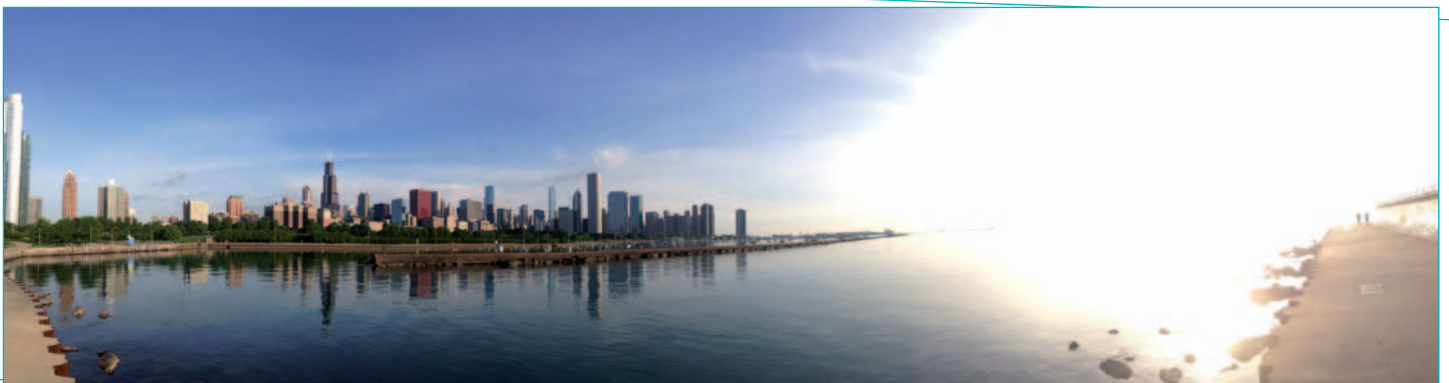
Pour essayer de vous sortir de la confusion, vous pouvez retenir que les tumeurs coliques droites, sont plus souvent

MSI, LOH18q, mutées pour BRAF et PI3K et semblent de plus mauvais pronostic tant en situation adjuvante que métastatique.

Concernant les tumeurs coliques gauches elles sont de meilleur pronostic et plus souvent activées pour la voie MAP kinase.

Concernant l'impact pronostic de KRAS et BRAF en situation adjuvante il pourrait être influencé par la localisation de la tumeur. En effet, l'impact pronostic de BRAF sur la survie sans récurrence et la survie globale chez les patients opérés ne semble réel que pour les tumeurs du côlon gauche (MSI oblige) et une tendance identique est observée pour KRAS.

Enfin, en situation métastatique, les tumeurs coliques gauches pourraient être les plus sensibles aux anti-EGFR.





★ Existe-t-il des facteurs prédictifs de récurrence des tumeurs MSI ?

Tougeron A#3536 Milano A#3596

L'étude rétrospective multicentrique de l'AGEO (A#3536) met en évidence 2 critères susceptibles d'influencer la décision thérapeutique dans les CCR avec instabilité micro satellitaire. Les tumeurs MSI ne représentent que 12 à 22% des cancers coliques opérés. Il est donc difficile de faire des études permettant une analyse multivariée au sein de cette population.

Ce travail français multicentrique a permis de collecter près de 300 patients opérés de cancer colique de stade I à III de phénotype MSI. Il nous apporte des données de statistique descriptive intéressantes dans cette population peu étudiée. On notera 27 % de mutés BRAF (pouvant laisser supposer une sur-représentation de patients HNPCC dans ce travail), des taux de récurrence plus bas que chez les patients MSS (3, 8 et 21 % pour les stades I, II et III respectivement).

Plus intéressant l'analyse multivariée permet d'identifier 2

facteurs pronostiques majeurs dans cette population, l'occlusion intestinale (présente chez 10 % des patients) et les embolies vasculaires (chez 26 % des patients). Avec un HR à 4,5 les embolies vasculaires semblent particulièrement intéressants. En effet le risque de rechute passait de 5 à 22 % pour les stades II et de 15 à 33 % lorsque ce critère était présent. **Ces chiffres cliniquement significatifs, pourraient faire revoir le dogme de l'absence de chimiothérapie adjuvante chez les patients opérés d'une tumeur de stade II MSI. Reste à savoir quel protocole de traitement leur proposer ?**

En effet, un deuxième abstract (A#3596) portant sur cette population nous montre pour la première fois une surexpression de la thymidilate synthase et de la dipyrimidine déhydrogénase chez ces patients qui pourraient expliquer la résistance de ces tumeurs au 5-FU.

LE CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Pascal Artru (Lyon) et Julien Taïeb (Paris)

Dans cette thématique qui représente plus de la moitié de nos patients, l'actualité a été dominée par les essais stratégiques sur la place des thérapeutiques ciblées.

L'étude FIRE 3 : cetuximab versus bevacizumab en 1^{ère} ligne

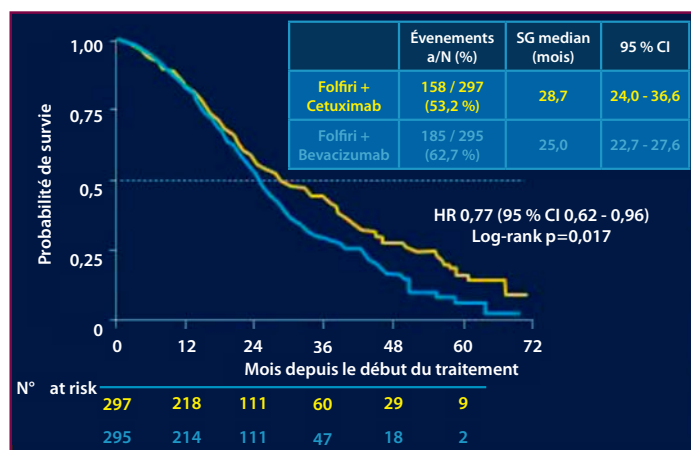
Heinemann A 3506

L'étude FIRE 3 est la première étude qui compare en première ligne un anti-EGFR (le cetuximab - C) et un anti-VEGF (le bevacizumab - B), en association avec le FOLFIRI chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique.

L'objectif principal de cette étude prospective randomisée était le taux de réponse objective, les objectifs secondaires : la survie sans progression et la survie globale. L'étude a été amendée en cours de route pour n'inclure que les patients KRAS non muté

suite à l'avènement de ce biomarqueur. Ainsi, 735 patients non prétraités et atteints d'un cancer colorectal métastatique non opérable, ont été sélectionnés, parmi lesquels 592 patients KRAS non mutés. Les patients inclus avaient un âge médian de 64 ans, un IP < 2 (98%) et étaient majoritairement des hommes (66%).

En intention de traiter cette étude est négative, les taux de réponse étant non statistiquement différents entre les deux bras (C : 58 vs B : 62%, OR : 1,18). Cependant si on limite la population aux patients évaluable, le taux de réponse devient statistiquement supérieur dans le bras contenant le cetuximab + 9%). Concernant la survie sans progression, elle était quasiment identique dans les deux bras (B : 10,3 et C : 10,0 mois). Enfin, la survie globale était significativement supérieure dans le bras cetuximab (28.7 vs 25 mois, HR 0,77 ; p=0,016).



Étude FIRE 3 : Survie globale
(V. Heinemann et al., ASCO 2013, LBA 3506)

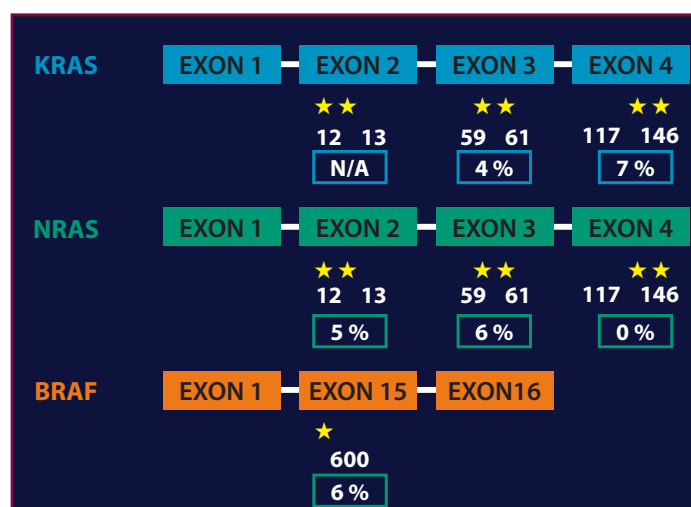
Une analyse détaillée des lignes ultérieures reçues est indispensable pour comprendre la raison de cette nette différence de survie globale sans différence de survie sans progression : est-elle liée à un bras bevacizumab sous-traité en deuxième ligne et au-delà ou traduit-elle un vrai intérêt des anti-EGFR en première ligne que les patients KRAS non mutés sont ainsi sûrs de recevoir ? Les anti-EGFR optimisent ils les résultats des anti-VEGF en seconde ligne ?



Le concept des « super wild Type »

Schwartzberg et al., A3631 - KS., Oliner A3511

L'ASCO GI 2013 avait vu la présentation de la phase II randomisée PEAK comparant FOLFOX-panitumumab vs FOLFOX-bevacizumab en première ligne thérapeutique. Cette étude ne s'adressait bien sûr qu'à une population wild-type c'est-à-dire avec CCRM non muté KRAS (exon 2 codons 12 et 13). Un travail sur les blocs tumoraux a permis la recherche d'autres mutations KRAS minoritaires (exons 3 et 4) NRAS (exon 2) et BRAF.



PEAK : Résultats chez les super -WT
(LS. Scharzberg et al., ASCO 2013, A3631)

Les résultats ont alors été repris dans cette population super WT qui ne correspondait plus qu'à 60 % de la population initiale (170 patients sur 285). Alors que les résultats en termes de taux de réponse n'étaient guère modifiés (pani vs beva : 58 vs 54 %) les différentiels entre les médianes de survie sans progression et de survie globale se sont creusés : PFS 13,0 vs 10,1 mois et SG : 41,3 vs 28,9 mois. Cette étude, bien que limitée à un simple poster par le comité de sélection, devrait faire date puisqu'elle montre qu'en affinant la population cible les anti-EGFR, ici pour le panitumumab, permettent d'obtenir des survies impressionnantes encore une fois en faveur des anti-EGFR.

De même, dans un vaste effort de récupération des blocs tumoraux, une ré-analyse de PRIME, phase III qui a permis l'AMM du panitumumab couplé au FOLFOX en première ligne dans le traitement du CCRM, a été réalisée. La quasi-totalité des blocs (soit 641 sur 661) des patients étiquetés sans mutation



KRAS dans l'étude initiale ont été analysés avec recherche des mutations rares KRAS, des mutations NRAS et BRAF.

Sur la population BRAF muté (53 patients au total) on observe bien sûr un effet pronostique désastreux de cette mutation dans les deux bras mais sans effet prédictif du rôle du panitumumab et encore moins d'effet délétère. Les médianes en mois de SSP et de SG dans les bras avec et sans panitumumab sont respectivement de 6,1 vs 5,4 (NS) et 10,5 vs 9,2 (NS).

Sur la population superWT (mutations rares KRAS, NRAS et BRAF) les chiffres de survie grimpent de façon importante avec là des médianes de SSP de 10,8 vs 9,2 (HR = 0,68, p=0,01) et de SG de 28,3 vs 20,9 mois (HR=0,74, p=0,02).

En pratique ces résultats incitent à réclamer auprès de nos plateformes de biologie moléculaire un profil de mutation complet KRAS/nRAS et BRAF et évidemment de se poser la question de la prescription d'un anti-EGFR chez ces patients non mutés. Notons que dans les deux essais la perte de patients dans chaque bras en passant des KRAS WT aux super WT est de l'ordre de 20 %.

EPOC : échec de l'ajout du cetuximab à la chimiothérapie péri-opératoire de métastases hépatiques.

Primrose, A3504

Suite à l'étude EPOC publiée dans le Lancet en 2008, le FOLFOX péri-opératoire est devenu un standard thérapeutique pour les patients porteurs de métastases opérables de CCR (chirurgie seule SSR 11,7 mois, FOLFOX périopératoire SSR 18,7 mois).

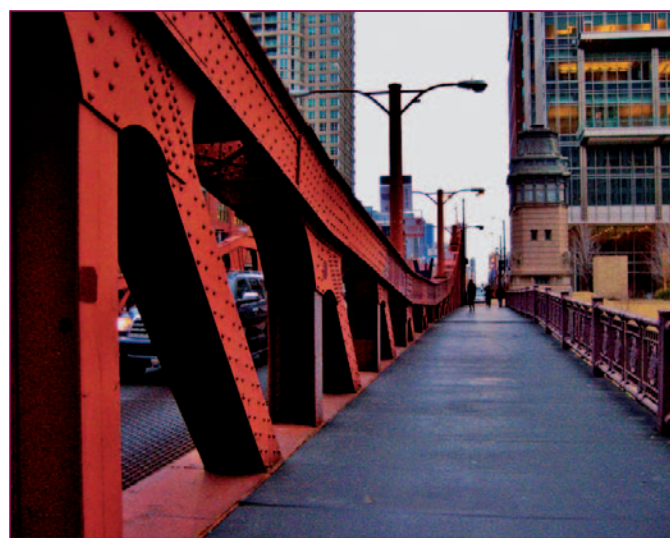
L'étude anglaise new-EPOC a testé l'ajout du cetuximab au FOLFOX/Xelox dans la même situation chez des patients ayant un CCR KRAS non muté. Le FOLFIRI était aussi autorisé en cas de traitement adjuvant antérieur par FOLFOX. Les patients ont ainsi été randomisés pour recevoir 12 semaines de chimiothérapie, avec ou sans cetuximab, avant la chirurgie de leurs métastases, puis le même traitement pour 12 semaines après l'intervention.

L'étude a été arrêtée après avoir inclus 272 patients (23 traités par FOLFIRI et 249 par FOLFOX/Xelox), en raison d'une analyse intermédiaire montrant l'inefficacité du bras expérimental

CT+cetuximab. Les résultats de cette analyse ont montré une SSP de 14,1 mois dans le bras CT + cetuximab et de 20,5 mois dans le bras CT seule (HR : 1,49, p<0,03).

Le cetuximab n'a donc pas d'intérêt dans cette situation et pourrait même être délétère ce que l'on a du mal à s'expliquer.

Encore une étude anglaise qui nous apporte des résultats d'interprétation difficile et en contradiction avec nos connaissances actuelles. L'analyse détaillée des caractéristiques des patients inclus dans ce travail nous permettra peut être d'y voir plus clair dans le futur.



Essais TRIBE et OLIVIA : premiers pas de la quadrithérapie.

Falcone, A3505 ; Gruenberger T., A3619

L'équipe du GONO dirigée par Falcone avait présenté dès l'ASCO GI cette année les premiers résultats de l'essai TRIBE. Cette phase III randomisait en première ligne thérapeutique les patients avec CCRM entre FOLFOXIRI - bevacizumab versus FOLFIRI - bevacizumab (Falcone A3505).

Entre Juillet 2008 et mai 2011, 508 patients ont été randomisés. Il existait une différence significative en termes de médianes de survie sans progression (12,1 mois vs 9,7 mois, HR 0.73 [0,6 - 0,88] p=0,0012) ainsi qu'en taux de réponse (65 vs 53 %, p=0,006) en faveur du FOLFOXIRI. La survie globale était encourageante avec 31 mois versus 25,8 mois (HR 0,79



[0,63 - 1,0] $p=0.05$). De façon intéressante, la PFS était également très augmentée dans la population avec tumeur BRAF mutée (respectivement 8 et 6% des patients) avec un HR à 0.55 ($p=0.32$).

Toutefois ce gain en taux de réponse n'a pas permis d'augmenter le nombre de résections secondaires (15 vs 12 %) même chez les patients avec MH exclusives (32 vs 28 %). On notait également une moindre efficacité du protocole chez les patients déjà exposés au FOLFOX en situation adjuvante (test d'interaction $p=0.07$).

Un poster (Gruenberger T A3619) a été consacré à la phase II internationale randomisée OLIVIA qui comparait, chez des malades atteints de CCRM avec MH exclusives jugées non résécables, une chimiothérapie par FOLFOXIRI + bevacizumab à une chimiothérapie par FOLFOX6-bevacizumab. Le caractère non résécable était validé par un board interdisciplinaire. L'objectif principal était le taux de résection secondaire. En post-opératoire la chimiothérapie devait être reprise pour 8 cycles. Entre octobre 2008 et décembre 2011, 80 patients ont été randomisés. Les médianes de survie sans progression étaient respectivement pour FOLFOXIRI-B vs FOLFOX-B : 18,8 mois vs 12 mois ($p=0.0002$) alors que les données de survie globale n'étaient pas matures. En termes de résécabilité le bras expérimental l'emportait haut la main avec en termes de R0 48,8 vs 23,1% ($p=0.017$) R0/R1 51 vs 33 % (NS). Le temps médian avant résection était identique dans les deux bras à 4,3 mois. Les toxicités étaient classiques avec 28 % de diarrhée grade 3-4 dans le bras expérimental.

Au final la faisabilité, et l'efficacité de la quadrithérapie avec bevacizumab paraissent renforcées par ces deux études. Il reste à leur trouver une place dans nos pratiques quotidiennes... En France l'essai METHEP2 en cours apportera des informations sur le cetuximab associé à une triple chimiothérapie.

Traitements d'entretien avec bevacizumab

Koopman, A3502 - Koeberle, A 3503

Deux études européennes ont évalué la place du bevacizumab en traitement d'entretien après une chimiothérapie d'induc-

tion avec bevacizumab en première ligne thérapeutique dans le CCRM.

L'étude CAIRO3 a randomisé 558 patients contrôlés par 6 cycles de CAPOX-beva entre pause thérapeutique ou traitement d'entretien par capécitabine (625 mg/m² deux fois/j tous les jours) et beva (7,5 mg/kg tous les 21 jours). A la progression (PFS 1), le protocole prévoyait une reprise de la chimiothérapie d'induction jusqu'à progression (PFS 2 : objectif principal de l'étude). L'objectif principal a été atteint (11,8 mois pour le traitement d'entretien versus 10,5 mois pour la pause, HR 0,77 $p=0.007$). Auparavant, les médianes de PFS 1 étaient de 8,5 mois dans le bras entretien versus 4,1 dans le bras pause (HR 0,41, $p<0.001$) avec une différence de survie globale en faveur du bras entretien (21,7 mois versus 18,2 mois, HR 0,8 $p=0.035$) (Koopman A3502).

Plus originale l'étude suisse SAKK 41/06 randomisait après 4 à 6 mois de chimiothérapie initiale avec beva une pause complète versus un entretien par bevacizumab seul toutes les 3 semaines. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité avec





comme objectif principal le temps de progression. L'étude ne peut conclure et il existe une tendance sur tous les objectifs pour un bénéfice lié au traitement d'entretien. Ce bénéfice reste cependant modeste (moins de 6 semaines) : TTP médians (respectivement pause vs entretien) 2,9 mois vs 4,1, médianes PFS et OS : 8,5 et 22,8 mois versus 9,5 et 24,9 mois.

Au final, si l'étude hollandaise ne fait qu'actualiser les résultats de l'essai OPTIMOX 2 à l'heure du bevacizumab sans pour autant montrer l'intérêt de celui-ci car il manque le bras Xeloda seul... l'essai suisse donne le premier signal pour un intérêt potentiel du beva comme traitement d'entretien en monothérapie. En France l'essai PRODIGE 9 explore cette hypothèse à plus grande échelle avec près de 400 malades programmés. Les auteurs suisses soulignaient toutefois le coût élevé du bevacizumab en entretien (30 000 \$ par malade soit près de 5000 \$ par semaine de TTP) (Koeberle A 3503).

Pas d'effet dose du bevacizumab en deuxième ligne : Etude EAGLE

H. Tamagawa, A3516

Suite à la publication de l'étude E3200 de l'ECOG par Giantonio (Giantonio B J. et al., J Clin Oncol. 2007; 25(12):1539-44) où l'ajout de bevacizumab à la dose de 10 mg/kg tous les 14 jours à un FOLFOX permettait un gain de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale, il a toujours persisté un doute sur un effet dose lié à cet antiangiogénique alors que la dose retenue pour l'AMM dans le CCRM sur un schéma de traitement bihebdomadaire est moitié moindre (5 mg/kg).

L'essai EAGLE, réalisé au Japon, a randomisé chez des patients atteints de CCRM et progressifs sous FOLFOX - bevacizumab (au moins 4 cycles administrés) une chimiothérapie de deuxième ligne par FOLFIRI avec bevacizumab 5 versus 10 mg/kg. L'objectif principal était la survie sans progression.

Au total 387 patients ont été inclus pour un résultat clair : aucun bénéfice en SSP, temps jusqu'à échec du traitement, taux de réponse ou même SSP depuis la première ligne n'a été enregistré.

Il n'y a donc pas d'intérêt à doubler les doses de bevacizumab en deuxième ligne.

Traitement des patients avec mutation BRAF : un défi pour le praticien.

RB. Corcoran et al. A 3509

Les patients atteints de CCRM avec tumeur mutée BRAF représentent 5 à 10% des patients et leur pronostic est médiocre. Rappelons qu'il s'agit d'une mutation exclusive avec la mutation KRAS et donc qu'en l'absence de screening spécifique cette population est incluse dans le groupe majoritaire des patients KRAS « wild-type ».

Une étude américaine multicentrique a voulu étudier dans cette population particulière l'intérêt d'une double thérapie ciblée combinant un anti BRAF, le dabrafenib, et un antiMEK le trametinib.

Cette combinaison est susceptible de bloquer au mieux la voie de signalisation MAPkinase mise en jeu chez les BRAF mutés. De plus il a été montré dans le CCRM, que contrairement à ce qui a été observé dans le traitement des mélanomes, le blocage seul de BRAF était peu actif.

Les résultats présentés concernaient une cohorte préliminaire de 42 patients (26 inclus dans une étude d'efficacité et 16 dans une étude pharmacodynamique) avec 40 évaluable pour la réponse. Il s'agissait essentiellement de femmes (80 %), de patients lourdement prétraités (plus de 3 lignes dans 53 % des cas) et avec maladie multisites (plus de 3 sites dans 48 % des cas). Les principales toxicités étaient une fièvre ($\geq$ grade 3 dans 10 % des cas) et une anémie (20 % $\geq$ gr. 3). Il a été observé des réponses dans 16% des patients dont une réponse complète, avec une médiane de PFS de 3,5 mois. Les patients MSI (10 sur 23 analysés) semblaient avoir une meilleure survie.

Au final la recommandation principale des auteurs restait de proposer un screening systématique de nos patients atteints de CCRM pour BRAF afin de les inclure le plus possible dans des essais ou au moins une prise en charge spécifique.

Enfin, n'oublions pas que, à l'autre extrémité de l'arsenal thérapeutique, Alfredo Falcone du GONO signalait chez ces patients un intérêt potentiel du FOLFIRINOX-bevacizumab avec un HR à 0,53.



RECTUM

Sylvain Manfredi

Rectum, 1^{ers} résultats de l'étude PETACC 6

Schmoll et al., Ab 3531

Essai de phase 3 randomisé comparant une radiochimiothérapie préopératoire et chimiothérapie postopératoire des cancers du rectum T3/4 et/ou N1 M0 par Capécitabine seule (A) ou CAPOX (B).

L'objectif principal était la DFS. 1094 patients ont été randomisés, 98 % des patients du bras A et 92 % du bras B ont reçus au moins 45 Gy, et respectivement 91% et 63% le schéma de chimiothérapie prévu. La toxicité grade 3-4 préopératoire était plus importante dans le bras B : 36,7% vs 15,1%. Les taux de résection R0 étaient de 92,0 % (A) et 86,3 % (B) avec des taux de réponse complète histologique (11,3% et 13,3%, $p=0,31$) et des taux de préservation sphinctérienne (70 % et 65 %, $p=0,09$) similaires.

Le taux de complication postopératoire était identique dans les 2 bras : 38 % vs 41 %.

L'ajout d'Oxaliplatine n'apporte pas de bénéfice au schéma de radiochimiothérapie habituel.

Rectum, essai intergroupe R98

Delbaldo et al., Ab 3542

Cet essai a testé l'ajout d'Irinotecan en adjuvant de 600 cancers du rectum stades II et III, l'objectif principal était la DFS, l'OS était un objectif secondaire. L'étude a été stoppée à 357 inclusions, ni la DFS ni l'OS n'étaient différentes dans les 2 bras.

L'ajout d'Irinotecan en adjuvant n'apporte donc pas de bénéfice.

Rectum adjuvant

Hong et al., Ab 3570

Essai de phase II randomisé FOLFOX (bras A) vs LV5FU2 (bras B) en adjuvant de 320 cancers du rectum traités par radiochimiothérapie et exérèse totale du mésorectum, l'objectif principal était la DFS. La DFS à 2 ans était significativement meilleure pour le bras FOLFOX (82,0 %) que pour le bras LV5FU2 (69,4 %) HR 0,46 [95 % CI, 0,28 - 0,76], et ce quelque soit le TNM post opératoire (ypTNM stades II et III). Les effets secondaires grades 3-4 était similaires dans les 2 bras bien qu'il y ait plus de toxicité hématologique et de neuropathie dans le bras FOLFOX.





TUMEURS NEUROENDOCRINES

Astrid Lièvre (Saint-Cloud), Rosine Guimbaud (Toulouse)

* Promid : résultats à long terme

R. Arnold, et al., A #4030

L'étude PROMID, publiée en 2009 (*) avait permis de démontrer l'effet anti-tumoral de l'octréotide dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées du « midgut » (intestinales) ou de primitif inconnu. L'étude avait porté sur 85 malades, randomisés entre octréotide LAR 30 mg IM toutes les 4 semaines vs placebo. L'analyse faite dès la fin des inclusions (qui s'étaient déroulées de 2001 à 2008) avait permis de mettre en évidence un allongement du temps jusqu'à progression (TTP : 14,3 vs 6 mois, HR 0,34; P < 0,000072). Cette nouvelle analyse présentée à l'ASCO porte sur les résultats à plus long terme, avec un recul de presque 5 ans supplémentaires. Alors que 38 des 43 malades traités par placebo avaient reçu de l'octréotide LAR en 2^{ème} ligne (cross over), le bénéfice du traitement est confirmé (TTP médian 27,14 vs 7,21 mois, HR 0,26 [0,14 – 0,49]) sans modification de la survie globale.

Ce bénéfice restait plus marqué pour les malades présentant un envahissement métastatique hépatique inférieur à 10% du volume hépatique. Dans cette population une tendance non significative à une meilleure survie était aussi notée (médiane non atteinte vs 80,5 mois ; HR : 0,56 [0,25 - 1,23], p = 0,141).

Le rôle de cet analogue de la somatostatine est donc maintenant bien établi pour les patients sélectionnés : TNE bien différenciée, peu progressive à faible envahissement hépatique.

(*) A. Rinke et al, JCO 2009; 27:4656-4663)

* Pasiréotide : nouvel analogue de la somatostatine pas plus efficace dans le contrôle symptomatique mais peut-être intéressant à visée anti-tumorale

E. Wolin et al., A 4031

Le contrôle du syndrome sécrétoire des tumeurs neuroendocrines repose sur les analogues de la somatostatine dont l'octréotide fait partie. Celui-ci agit en inhibant les récepteurs de la somatostatine et essentiellement le sous-type 2 de ces récepteurs. Le pasiréotide (SOM 230) est un nouvel analogue potentiellement plus efficace car présentant une forte affinité

de liaison pour les autres sous-types (sst1-3-5).

Son efficacité anti-sécrétoire a été testée en phase 3, chez des patients porteurs de TNE symptomatiques non contrôlées par les doses standards d'analogues de la somatostatine. Cent-dix malades (dont 75 % atteints de TNE intestinale) ont été randomisés entre Pasiréotide 60 mg et Octréotide 40 mg, IM toutes les 4 semaines. L'objectif était le taux de réponse symptomatique à 6 mois. Le pasiréotide n'a pas permis un meilleur contrôle : HR=0,73 (95 % IC 0,27 - 1,97) p = 0,53. Sa tolérance était similaire à celle de l'octréotide en dehors d'un taux d'hyperglycémie majoré (11 % vs 0).

Il s'agit donc d'une étude négative qui ne permet pas au pasiréotide de détrôner l'octréotide dans cette indication. Néanmoins on notera que la survie sans progression, objectif secondaire de cette étude, était meilleure dans le bras pasiréotide que dans le bras octréotide (PFS : 11,8 vs 6,8 mois ; HR : 0,46 ; p = 0,045). **L'étude du pasiréotide à visée anti-tumorale dans les TNE pourrait donc être intéressante.**





GIST

Astrid Lièvre (Saint-Cloud), Rosine Guimbaud (Toulouse)

Adjuvant : 2 ans d'imatinib versus rien, étude de EORTC - intergroupe

P-G. Casali, et al. A# 10500

La place de l'imatinib en adjuvant après résection des GIST à risque de rechute semble ne pas devoir être remis en cause après les études « princeps » ayant démontré d'une part sa capacité à améliorer la survie sans récurrence après chirurgie des GIST > 3 cm (*) et d'autre part le bénéfice d'un traitement d'une durée de 3 ans (par rapport à un traitement de un an) après résection des GIST à haut risque de rechute en terme de survie sans progression mais aussi de survie globale (**).

L'étude intergroupe internationale présentée ici a démarré en 2004 et posait la question de l'intérêt de l'imatinib en adjuvant chez des patients opérés à visée curative (R0 ou R1) de GIST à risque intermédiaire et haut selon la randomisation suivante : imatinib 400 mg/j pendant 2 ans vs pas de traitement. L'objectif principal était la survie globale.

Les connaissances dans le domaine des GIST ayant largement progressé depuis la date d'ouverture de l'essai et l'efficacité remarquable de l'imatinib dans le traitement des formes avancées ayant été clairement confirmé, le nombre de sujets nécessaires a été repoussé de 400 à 900 malades et le comité indépendant de surveillance de l'étude a accepté de modifier en 2009 l'objectif principal qui est devenu la survie sans échec de l'imatinib (imatinib free survival : IFS) définie par la survie jusqu'à l'utilisation d'un autre traitement que l'imatinib.

Après un suivi médian de 4,7 ans il n'y avait pas de différence significative de « survie sans échec de l'imatinib » à 5 ans entre les 2 bras (HR : 0,80, p = 0,23) ni de différence du taux survie globale à 5 ans (y compris pour le sous-groupe des malades à haut risque de rechute, n = 528) alors qu'apparaissait une différence du taux de survie sans récurrence à 3 ans (84 vs 66 %) et 5 ans (69 vs 63 %), p < 0,001 en faveur du bras imatinib.

Cette large étude ne permet donc pas de démontrer l'intérêt de l'imatinib à la dose de 400 mg/j pendant 2 ans comme traitement adjuvant après résection chirurgicale des GIST. Elle nous suggère que, vu son efficacité, que l'imatinib soit donné

avant ou après la rechute il pourrait ne pas modifier la durée totale du contrôle de la maladie et le temps jusqu'à recours à un autre traitement, signant l'échec de l'imatinib.

La survie sans échec de l'imatinib est certainement un critère à retenir... qui nous donne à réfléchir.

Néanmoins, aujourd'hui, pour les GIST à haut risque de rechute, l'imatinib (3 ans) reste le standard.

(*) DeMatteo et al. Lancet. 2009; 373:1097-1104

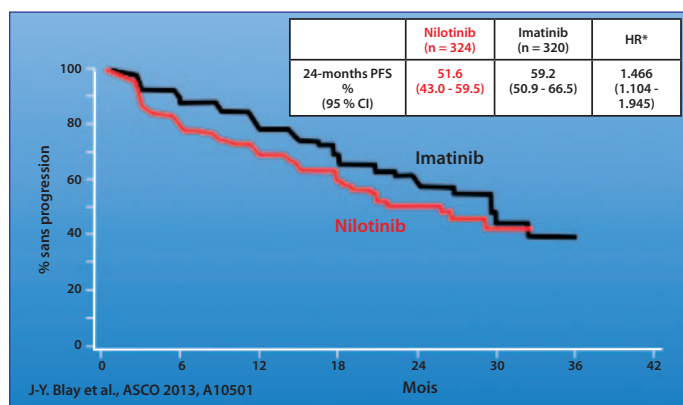
(**) H. Joensuu et al., JAMA 2012; 307: 1265-1272

Echec du nilotinib en 1^{ère} ligne

J-Y. Blay et al., A #10501

Le Nilotinib est un ITK multi-cibles (anti Bcr-Abl, KIT, PDGFR...) dans les données précliniques et cliniques dans le domaine de la LMC (meilleure efficacité que l'imatinib) et des GIST (phases 2 en 3^{ème} ligne) ont justifié son évaluation en phase 3 dans le traitement des GIST. Une étude récemment publiée (*) n'avait pas permis de démontrer clairement son efficacité en 3^{ème} ligne après imatinib et sunitinib.

L'étude de phase 3 internationale ENESTg1 l'a évalué en 1^{ère} ligne de traitement des GIST avancées, chez 736 malades selon le schéma : nilotinib 2 x 400 mg/j vs imatinib 400 mg/j (ou 800 mg/j pour les tumeurs avec mutation de l'exon 9), avec possibilité de cross-over lors de la progression. L'objectif principal était la survie sans progression. Il n'a pas été atteint, avec même une tendance favorable à l'imatinib : HR=1,466 [1,104 - 1,945]



Nilotinib vs imatinib en 1^{ère} ligne
Résultats : survie sans progression



- 1,945). Il en été de même pour la survie globale HR = 1,850 [1,198 - 2,857]. Enfin l'analyse des sous-groupes en fonction du profil de mutation (exon 9, n = 50 et exon 11, n = 266) ne permettait pas de distinguer un sous-groupe d'intérêt.

L'imatinib reste donc le standard indétrônable du traitement de 1^{ère} ligne des GIST avancées.

(*) Reichardt P, *Ann Oncol.* 2012 ; 23:1680-7.

Réintroduction de l'imatinib en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne : étude RIGHT

Y-K. Kang, et al., LBA #10502

La question posée par cette étude coréenne est celle de l'intérêt d'une réintroduction de l'imatinib chez des malades porteurs d'une GIST avancée, en échec après au moins 2 lignes de traitement ayant comporté l'imatinib et le sunitib mais ayant initialement été sensibles à l'imatinib (réponse ou stabilité pendant au moins 6 mois).

81 malades ont été randomisés entre reprise de l'imatinib (400 mg/j) et pas de traitement spécifique. Outre l'imatinib et le sunitinib en 1^{ère} et 2^{ème} ligne, 40% d'entre eux avaient reçu auparavant une 3^{ème} ligne par un autre ITK. L'objectif était la survie sans progression ; il a été atteint avec une différence significative en faveur du bras imatinib : 1,8 vs 0,9 mois ; HR = 0,45 [0,27 - 0,76] p=0,00075, sans différence de survie globale (8,2 vs 7,5 mois, NS).

La réintroduction de l'imatinib (chez les patients initialement sensibles mais en rechute après au moins 2 lignes) est donc efficace. Cette efficacité est cependant de courte durée.

En pratique, en l'absence d'autre possibilité l'imatinib doit être proposé ... probablement après le regorafenib qui est

maintenant positionné clairement en 3^{ème} ligne dans cette pathologie.

Résultats de l'étude GRID à la lumière du profil mutationnel... circulant.

G. Demetri et al, A# 10503

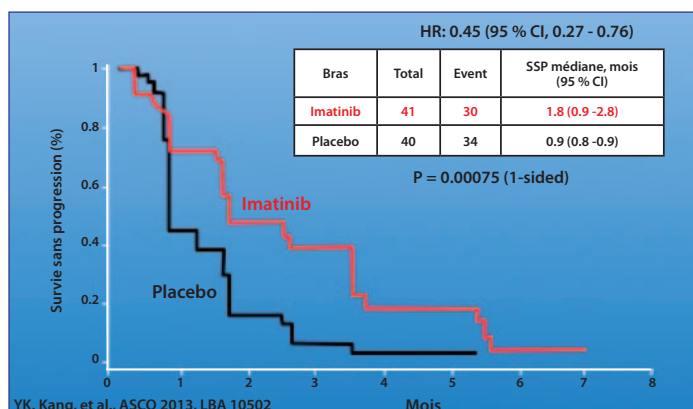
La grande majorité des GIST est liée à une mutation activatrice du gène KIT ou PDGFRA qui résulte dans une activation constitutive de kinase impliquée dans la transduction du signal de prolifération. Les thérapies ciblées (TKI) inhibent cette activation et, par ce biais, entraînent un effet anti-tumoral dont l'efficacité clinique est largement démontrée. La sensibilité aux TKI est corrélée au profil mutationnel initial et l'acquisition de mutations tumorales secondaires explique la résistance secondaire des GIST sous TKI.

L'identification des mutations pourrait donc aider au développement de thérapies ciblées plus efficaces et au choix thérapeutique individuel. Cependant, cette recherche est actuellement très limitée par la nécessité d'obtenir des échantillons tumoraux, et par le caractère très restrictif des biopsies qui se limitent à un seul site tumoral alors que le profil moléculaire de ces sites peut différer entre eux. La détection des mutations de KIT et PDGFR sur ADN circulant (ADNc sur échantillon plasmatique) est donc une avancée remarquable et prometteuse. Le travail présenté par Demetri a porté sur l'identification des mutations (primaires et secondaires) sur ADNc des malades traités en 3^{ème} ligne par Regorafenib dans l'étude princeps de phase 3 « GRID » qui avait démontré l'efficacité du regorafenib vs placebo chez 199 malades (*).

163/199 malades ont eu une recherche de mutation sur ADNc par la technique « BEAMing » caractérisée par une très grande sensibilité et 102/199 ont eu une recherche de mutation sur tumeur. Une mutation KIT, primaire ou secondaire, était identifiée dans respectivement 58 % et 66 % des cas.

Les résultats montrent que :

- Les mutations primaires ou secondaires sont détectables dans le plasma sur ADNc
- Les mutations secondaires associées à une résistance au TKI sont plus facilement détectables sur ADNc (47 %) que sur échantillons tumoraux (12 %)
- La majorité des mutations secondaires liées à une résistance



Étude RIGHT : réintroduction de l'imatinib
Résultats : survie sans progression



thérapeutique sont localisées dans le « domaine d'activation loop »

- On note une bonne concordance intra-patient entre détection des mutations sur ADNc et sur tumeur
- Dans l'étude GRID, le bénéfice du regorafenib par rapport au placebo existe quel que soit le profil mutationnel primaire ou secondaire ; les analyses de sous-groupe pour les mutations PDGFRA, KRAS et BRAF n'étaient cependant pas faisables compte tenu du faible effectif de chacun.

Deux autres études présentées au cours de l'ASCO viennent renforcer certains de ces résultats :

- L'étude de S. Georges et *al.* (A#10511) qui rapporte des taux de survie sans progression et globales prolongées, chez des patients traités par regorafenib en 3^{ème} ligne, même en cas de mutations liées une résistance à l'imatinib (exon 17 de KIT par exemple)
- L'étude de von Bubnoff N. et *al.* (A# 10508), portant sur 38 malades, et confirmant la possibilité de détecter l'apparition de mutations secondaires sur ADNc sous traitement.

(*) G. Demetri et *al.*, *Lancet*. 2013 Jan 26;381: 295-302

BIOMARQUEURS EN ONCOLOGIE DIGESTIVE

Frédéric Bibeau

Service de Pathologie, Institut du Cancer, Montpellier 34298 (Frederic.Bibeau@icm.unicancer.fr)

La session 2013 de l'ASCO peut-être qualifiée de constructive dans le domaine des biomarqueurs dédiés à l'oncologie digestive. Elle nous ouvre de nouveaux horizons pour mieux sélectionner les patients candidats à certaines thérapeutiques ciblées ou systémiques qu'il s'agisse du cancer colorectal, du pancréas ou encore de l'estomac, en s'appuyant sur des biomarqueurs accessibles en biopathologie. Cette session nous apporte aussi de la lumière sur les phénomènes de résistance aux anti-EGFR, sur les moyens de les identifier facilement et potentiellement de les surmonter. Enfin, dans un registre peut-être plus fondamental, certaines communications nous éclairent sur l'hétérogénéité des cancers colorectaux et sur les entités anatomo-cliniques qui pourraient émerger. Cette synthèse consacrée aux biomarqueurs en oncologie digestive à l'ASCO 2013 a donc pour but de souligner les données biopathologiques les plus attractives.

Cancer colorectal métastatique : arrivée des « super wild-type » comme nouveaux biomarqueurs des anti-EGFR !

Incontestablement la session « cancer colorectal » de l'ASCO 2013 a été marquée par l'identification de nouveaux mutants au sein des patients KRAS wild-type (WT), c'est-à-dire non mutés, qui va très prochainement faire modifier nos pratiques.

Dans le cadre des traitements par anticorps anti-EGFR, il était évident que la recherche d'autres biomarqueurs de sensibilité ou de résistance constituait un enjeu majeur chez les patients KRAS WT pour les codons 12 et 13 situés sur l'exon 2. Au sein de cette population, le taux de réponse objective n'est en effet que de 15 - 20 % en monothérapie et de 50 - 60 % en association en première ligne.

Dans ce cadre, les analyses des populations « super wild-type » (c'est-à-dire non mutées pour les exons 2, 3, 4 de KRAS et NRAS voire BRAF) des études PEAK et PRIME ont été présentées (voir page 12, le chapitre sur le cancer colorectal métastatique).

De même, Patterson et *al.* (abstract 3617) ont présenté les résultats de la recherche des mutations des gènes KRAS et NRAS chez 181 patients (n=181) ; initialement identifiés KRAS WT pour les codons 12 et 13 et inclus dans l'étude 20020408 randomisant les patients chimio-réfractaires entre panitumumab en monothérapie versus soins de support. La survie sans progression en cas de tumeurs « super wild-type », c'est-à-dire non mutées pour les exons 2, 3, 4 de KRAS et NRAS, était de 14,1 mois pour les patients traités par panitumumab versus 7,0 mois en cas de soins de support (HR 0,36, p<0,001). Aucune différence de survie sans progression n'a été observée dans le groupe KRAS, NRAS mutant entre les 2 traitements, confirmant l'aspect prédictif de ces nouvelles mutations.



En conséquence la recherche de ces nouvelles mutations va devoir être intégrée à celle déjà réalisée en routine, afin de restreindre la prescription du panitumumab à l'ensemble des patients dits « super wild-type » soit non mutés KRAS et NRAS sur les exons 2, 3 et 4.

Autres biomarqueurs candidats et prometteurs associés aux anti-EGFR

Les petits ARN interférents (ou siRNA pour small interfering RNA) correspondent à de petits ARN pouvant se lier spécifiquement à des ARN messagers et réguler leur expression en les clivant.

Le niveau d'expression du siRNA-31-3p a été identifié comme un biomarqueur prédictif de résistance aux anticorps anti-EGFR dans le cancer colorectal métastatique par l'équipe de Pierre Laurent-Puig. Ce siRNA avait été identifié après analyse des niveaux d'expression de 1145 miRNAs (microARN), à partir de prélèvements congelés de 43 patients traités par un anticorps anti-EGFR. La valeur prédictive péjorative d'une expression élevée du siRNA-31-3p a été confirmée dans des cohortes complémentaires. Cette expression a été évaluée à partir de prélèvements tumoraux congelés et une série de prélèvements inclus en paraffine. Dans les différentes séries analysées, une expression élevée du siRNA-31-3p était significativement corrélée à une diminution de la survie sans progression. De plus, une expression élevée du siRNA-31-3p était inversement corrélée à la variation des mesures RECIST dans la série PIMABI (association irinotecan et panitumumab en troisième ligne métastatique) ($r^2=0,49$; $p=0,0035$) (Manceau et al., abstract 3562). L'expression du siRNA-31-3p semble un biomarqueur prédictif robuste de la résistance aux anticorps anti-EGFR chez les patients réfractaires à la chimiothérapie. Fait technique important, il est utilisable sur prélèvements inclus en paraffine. Ce biomarqueur et sa valeur prédictive en première ligne métastatique thérapeutique doivent encore être validés dans une grande série prospective avant une potentielle utilisation en routine. Il serait également intéressant de l'intégrer, en étude multivariée, aux facteurs de résistance émergents tels que les nouvelles mutations de KRAS et NRAS.

C-met paraît également être un acteur important dans la résistance aux thérapeutiques ciblées anti-EGFR. Alberto Bardelli a montré que des cancers colorectaux traités par cetuximab devenaient résistants à cet anticorps thérapeutique par amplification de C-met (Bardelli et al., abstract 11105). De façon

intéressante, ce phénomène d'amplification génique était détectable précocement, 3 mois après l'instauration d'un traitement par anticorps anti-EGFR et n'était pas présent sur les biopsies pré-thérapeutiques. Deux autres points majeurs méritent d'être précisés dans ce travail. Le premier correspond à la détermination de ce phénomène de résistance par une technique de séquençage de nouvelle génération ou New Generation Sequencing (NGS), à partir d'ADN tumoral circulant dans le plasma, encore dénommé « biopsie liquide ». Le second illustre la possibilité d'un traitement ciblé par le Crizotinib, un inhibiteur de tyrosine kinase particulièrement efficace chez les patients présentant une surexpression ou une amplification de C-met. Dans cette étude, les modèles de xénogreffes obtenus à partir de tumeurs colorectales comportant une amplification de C-met et réfractaires au cetuximab, se sont avérés sensibles à ce traitement. Ces résultats offrent des perspectives encourageantes pour une stratégie de ciblage thérapeutique et de tests compagnons ou théranostiques facilement accessibles pour le pathologiste.

Biomarqueurs et anti-angiogéniques : des pistes à suivre...

Le bevacizumab fait partie de l'arsenal thérapeutique du cancer colorectal métastatique (CCRM) depuis 10 ans mais ne dispose toujours pas de facteurs prédictifs d'efficacité ou de résistance utilisables en pratique clinique.

Une étude rétrospective coordonnée par Salud Salvia et al. (abstract 3589) a eu pour objectif de corrélérer l'hypertension (HTA) sous bevacizumab (BV) à la réponse, la survie sans progression et la survie globale, chez 127 patients de plus de 70 ans traités pour un cancer colorectal métastatique. Le contrôle de la maladie et la survie globale étaient significativement améliorés chez les patients présentant une HTA, par rapport à ceux sans HTA : respectivement 95 vs 71 % ($p=0,02$) et médiane de survie globale non atteinte versus 16,9 mois ($p=0,01$). En analyse multivariée, la survenue d'une HTA (HR 0,35, $p=0,048$), le sexe (HR 2,18, $p=0,013$), le taux de LDH initiaux (HR 1,001, $p<0,0001$), le taux d'hémoglobine initiale (HR 0,71, $p=0,002$) et le nombre de métastases (HR 1,10, $p=0,048$) étaient identifiés comme facteurs indépendants de survie globale. Cette nouvelle communication souligne la possible relation entre la toxicité principale d'une biothérapie et l'efficacité de la molécule. Elle souligne également que la survenue d'une HTA doit systématiquement être recherchée sous anti-angiogéniques



et être traitée avec les mesures appropriées, et ce d'autant qu'il existe une possible relation avec l'efficacité.

Concernant les marqueurs biologiques, une équipe a montré une association significative entre l'expression du miRNA664 et l'amélioration de la survie sans progression et la survie globale, uniquement dans un sous groupe des patients traités par bevacizumab et chimiothérapie, présentant une tumeur primitive de localisation rectale ou colique gauche. Ces résultats suggèrent une possible efficacité du bevacizumab dans un sous-groupe de patients dépendant à la fois de l'expression de miRNA et de la localisation de la tumeur primitive. Ces données rejoignent en partie la notion d'« anatomie moléculaire » développée par certains auteurs au cours de ce congrès.

Enfin, une recherche translationnelle a été menée dans l'étude CORRECT comparant régorafénib versus soins de support (Lenz et *al.*, abstract 3514). Le régorafénib est un inhibiteur multicibles utilisable par voie orale dirigé contre les cibles suivantes : VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2, KIT, RET, RAF1, BRAF, BRAFV600E, PDGFR et FGFR. Le but de cette étude ancillaire était d'évaluer l'impact prédictif et pronostique de l'expression de 15 protéines d'intérêt impliquées principalement dans l'angiogenèse, par multiplex immunoassay ou ELISA, à partir de plasma collecté à l'initiation du traitement. La survie globale était significativement augmentée avec le régorafénib en cas d'expression élevée de Tie1 (HR 0,56, $p < 0.001$). Les analyses n'ont pas montré d'autres potentiels biomarqueurs prédictifs. En revanche une expression élevée de IL8, facteur pro-angiogénique facilitant la progression tumorale, et PIGF1, était ainsi associée à une survie globale moins élevée en analyse multivariée. Ces données sont intéressantes mais nécessitent bien sur une validation complémentaire.

Instabilité microsatellitaire et chimiosensibilité : de nouvelles données et de nouvelles hypothèses

L'instabilité microsatellitaire (MSI) fait l'objet d'un large débat quant à sa chimiosensibilité vis à vis des différents traitements systémiques dans les cancers colorectaux. Dans ce cadre, Jean-François Fléjou et *al.* (abstract 3524) a présenté un travail rétrospectif dont l'objectif principal était d'évaluer l'impact du statut MSI sur la survie sans récurrence des patients stade II et III traités par chimiothérapie adjuvante à partir de l'essai MOSAIC (LV5FU2 versus FOLFOX4).

Toujours dans ce contexte, une étude coordonnée par Gérard Milano (abstract 3596) a montré que l'expression de certains

facteurs pouvait expliquer la résistance du 5FU dans les cancers colorectaux MSI (voir page 11, le chapitre sur le cancer colorectal non métastatique).

(Popovici, A#3522 / Sinicrope A#3523 / Missiaglia A#3526 / Maus A# 3527 / Brule A#3528)

Vers une anatomie moléculaire des cancers colorectaux ?

Ces travaux synthétisés dans le chapitre «cancer colorectal non métastatique» de cette Lettre FFCD, sont détaillés ci-dessous :

En utilisant les tumeurs disponibles de l'essai thérapeutique PETACC 03 qui avait évalué l'addition de l'irinotecan au 5-FU dans les cancers de stade III, et un set supplémentaire de tumeurs de stade métastatique, une équipe suisse a montré que les cancers coliques proximaux et distaux se distinguaient par leurs profils moléculaires et leurs caractéristiques pronostiques et prédictives (Missiaglia et *al.*, abstract 3526). Les cancers proximaux présentaient ainsi les caractéristiques suivantes par rapport aux distaux : une plus grande fréquence de type histologique mucineux, d'instabilité microsatellitaire, de mutations BRAF, PI3KCA, et de perte d'hétérozygotie du chromosome 18 ($P < 0.001$). Les cancers de stade III de localisation proximale étaient associés à une moins bonne évolution en termes de survie globale et après rechute, que les cancers de localisation distale ($P < 0.001$). De façon intéressante, une expression différentielle de gènes entre ces deux localisations était observée. Dans ce contexte, les cancers distaux présentaient un profil d'activation de la voie MAPKinase et de réponse au cetuximab. Ainsi, au sein de ce groupe distal particulier, les cancers sauvages pour KRAS et BRAF se caractérisaient par une réponse bien supérieure au cetuximab que le groupe proximal. Ces résultats suggèrent que les tumeurs distales, KRAS/BRAF sauvages et dont le profil d'expression traduit une addiction oncogénique à la voie de l'EGFR, pourraient constituer des candidats particulièrement sensibles aux thérapies anti-EGFR. Dans cette même thématique, une deuxième étude s'est attachée à démembrer des cancers colorectaux réfractaires aux chimiothérapies conventionnelles et candidats aux anticorps thérapeutiques anti-EGFR (Brule et *al.*, abstract 3528). Elle a montré que les cancers droits, par opposition aux cancers gauches, présentaient une moins bonne différenciation histologique, une plus grande fréquence de statut KRAS muté et des métastases plus volontiers péritonéales que pulmonaires ou hépatiques. Elle retrouvait également la valeur prédictive



du site anatomique : au sein d'une population métastatique KRAS sauvage, les patients atteints de cancer colique gauche traités par cetuximab présentaient une meilleure survie sans progression que les patients recevant ce même anticorps anti-EGFR, mais porteurs d'un cancer colique droit ($p=0,002$).

D'autres travaux méritent d'être signalés dans le cadre de ce décryptage biologique et anatomique. Une équipe du MD Anderson a objectivé des associations entre les différents génotypes mutationnels de KRAS et la localisation anatomique des métastases. (Morris et *al.*, abstract 3632). Les patients présentant des tumeurs avec des mutations rares de KRAS sur les codons 61 et 146, comportaient plus rarement des métastases hépatiques que ceux avec des tumeurs mutées sur les codons 12 et 13, les plus fréquentes et survenant dans 40% des cancers colorectaux ($p=0,02$). Les métastases pulmonaires étaient plus fréquemment rencontrées chez les patients présentant des tumeurs KRAS classiquement mutées sur les codons 12 et 13 ($p=0,001$). Par ailleurs les mutations 61 et 146, représentant 3 % des tumeurs de cette série, s'accompagnaient d'une meilleure survie au stade métastatique que les mutations des codons 12 et 13, suggérant peut être un impact pronostique des différents génotypes KRAS ($p=0,002$). Signalons enfin, un travail qui a permis d'objectiver une plus forte expression d'ERCC1 (facteur de résistance à l'oxaliplatine) dans les côlons droits que dans les côlons gauches, sans mutations de KRAS, soulevant l'hypothèse d'une chimiosensibilité dépendante du site anatomique ($p<0,001$) (Maus et *al.*, abstract 3527).

Ces données, sans entraîner des changements de paradigme, s'inscrivent dans le décryptage progressif des cancers colorectaux tant sur le plan pronostique que prédictif. Il paraît important de vérifier ces tendances sur une série large, prospective et homogène de patients, pour faire émerger de véritables entités prédictives et pronostiques.

Facteurs prédictifs et cancer du pancréas

hENT1 tient toujours la vedette... (voir page 5, le chapitre sur le pancréas).

HER-2 et cancer gastrique : deux déterminations valent mieux qu'une !

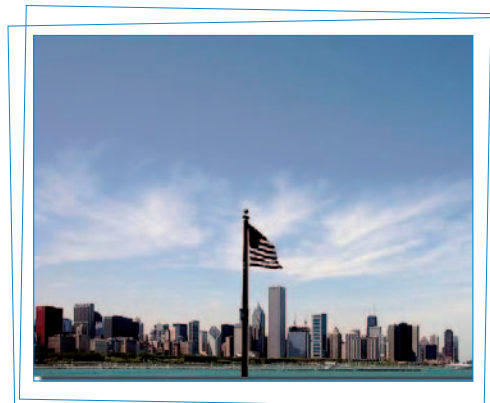
Depuis les données de l'essai TOGA, la détermination du statut HER-2 est devenue incontournable dans les adénocarcinomes gastriques et de la jonction oeso-gastrique. Cependant cette détermination doit s'accompagner d'un certain nombre de

garanties. Elles concernent notamment la fiabilité des tests compagnons représentés par l'immunohistochimie et l'hybridation in situ. Outre les contingences techniques, une des questions récurrentes relatives à l'établissement du statut HER-2 concerne la disparité potentielle entre, d'une part, la tumeur primitive et la métastase correspondante, et d'autre part, la biopsie et la pièce opératoire appariée.

Le travail de S. Watson et *al.*, (abstract 4069) a tenté de répondre à cette dernière interrogation. Cette étude rétrospective française comportait deux objectifs : tout d'abord comparer le statut d'expression par immunohistochimie de HER-2 sur biopsies et sur pièce opératoire chez un même patient, ensuite, analyser l'influence du traitement néoadjuvant (sans trastuzumab) sur le statut de HER-2. Le statut HER-2 a été déterminé par immunohistochimie et hybridation in situ, à partir des biopsies et des pièces opératoires correspondantes de 228 patients opérés à visée curative d'un adénocarcinome gastrique, après traitement néoadjuvant.

Le taux de cas HER-2 positifs était de 13,3 % sur les biopsies et 14,7 % sur pièce opératoire. Une discordance du statut HER-2 était notée dans 6% des cas, entre deux types d'échantillons. De plus, la détermination de ce statut à partir des 2 types de prélèvements a permis d'identifier 13,5 % de cas HER-2 positifs qui auraient été décrétés négatifs si l'analyse n'avait été effectuée que sur un seul type de prélèvement. Par ailleurs, chez des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant, une « négativation » du statut HER-2 entre biopsies initiales et pièce opératoire a pu être observée.

Ces données s'inscrivent dans la nécessaire démarche qualité pour obtenir un statut HER-2 le plus fiable possible dans les cancers gastriques. Dans ce cadre, ce travail souligne l'intérêt d'une détermination combinée du statut HER-2 sur les biopsies initiales (avant chimiothérapie) et sur la pièce opératoire, pour permettre d'optimiser la sélection des candidats à un traitement par trastuzumab.





ASCO 2013 CHICAGO



Rédacteurs en chef :

R. Guimbaud, L. Dahan

Comité de rédaction :

P. Artru, F. Bibeau, R. Guimbaud,
C. Lepage, A. Lièvre, S. Manfredi,
J. Taïeb

Coordination :

Cécile Girault

Réalisation graphique :

Atelier Isatis

Date de parution :

Août 2013

ISSN :

En cours



ASCO 2014

**Save the Date
for the 2014
Annual Meeting in
Chicago :
30. May - 3. June
Chicago, USA
McCormick Place**