

SOMMAIRE

- p 2 - 3 **CANCER DE L'ŒSOPHAGE**
C. Mariette
- p 4 - 5 **CANCER DE L'ESTOMAC**
R. Guimbaud
- p 5 - 9 **ADÉNOCARCINOMES
PANCRÉATIQUES À L'ASCO 2010**
J-L. Legoux
- p 10 **CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE**
V. Boige
- p 12 - 13 **CANCER DU CÔLON NON
MÉTASTATIQUE ET RECTUM**
Th. Aparicio
- p 14 - 16 **CANCER COLORECTAL
MÉTASTATIQUE**
P. Michel
- p 17 - 20 **PRINCIPALES DONNÉES DES
ÉTUDES TRANSLATIONNELLES
DANS LE CANCER COLORECTAL**
F. Bibeau
- p 21 - 22 **TUMEURS STROMALES GASTRO-
INTESTINALES (GIST)**
O. Bouché
- p 23 - 24 **TUMEURS STROMALES GASTRO-
INTESTINALES (GIST)**
E. Mitry



**2010 ASCO
ANNUAL MEETING
CHICAGO
June 4-8, 2010**



Cancer de l'œsophage

○○○ Pr C. Mariette, CHU Lille



Le cancer de l'œsophage était à l'honneur avec deux présentations orales d'essais de phase III dédiées aux cancers de l'œsophage et de la jonction oesogastrique.

L'essai néerlandais CROSS [1] a cherché à évaluer le bénéfice de la RCT préopératoire (41,4 Gy en 23 fractions avec chimiothérapie concomitante par placitaxel 50 mg/m² et carboplatine AUC=2 sur 5 semaines) chez 363 patients porteurs d'une tumeur de l'œsophage ou de la jonction oesogastrique résécables, majoritairement des adénocarcinomes localement avancés. L'objectif principal était d'améliorer la survie globale dans le bras RCT suivi de chirurgie (groupe RCT+S, n=175) versus chirurgie seule (groupe S, n=188). La toxicité était raisonnable avec une toxicité de grade ≥ 3 hématologique dans 7% des cas et non hématologique dans moins de 5% des cas. Assez curieusement, la chirurgie a pu être réalisée dans 90% vs 86% des cas respectivement. Les taux de résection R0 étaient de 92,3% vs 64,9% respectivement avec un taux de réponse histologique complète dans bras RCT de 32,6%. La mortalité postopératoire était similaire entre les 2 bras 3,8% vs 3,7%. Avec un suivi médian de 32 mois, les médianes de survie étaient de 49 vs 26 mois respectivement ($p=0,011$, HR 0,67, IC à 95% 0,5-0,92] avec des taux de survie à 3 ans de 59% vs 48% respectivement. Les auteurs concluent que

la RCT préopératoire à base de placitaxel et carboplatine augmente la survie par rapport à la chirurgie seule dans les cancers de l'œsophage et de la jonction oesogastrique.

L'essai français FFCD 9901 [2] a cherché à évaluer le bénéfice de la RCT préopératoire (45 Gy en 25 fractions avec 2 cures de chimiothérapie concomittante par 5FU 800 mg/m²/J, J1-J4 et cisplatine 75 mg/m² J1 ou J2) chez 195 patients porteurs d'un cancer de l'œsophage (70% épidermoïde, 30% adénocarcinome) uniquement de stade I ou II (T1-T2, N0-N+, T3N0). Les petites tumeurs sans envahissement ganglionnaire a priori étaient majoritaires avec près de 70% de T1-T2 N0. L'objectif principal était d'améliorer la survie globale dans le bras RCT suivi de chirurgie (groupe RCT+S, n=97) versus chirurgie seule (groupe S, n=98). La toxicité de grade 3-4 était de 10,2% durant le cycle 1 et 13,3% durant le cycle 2. La chirurgie a pu être réalisée dans 86% vs 94% des cas respectivement. Les taux de résection R0 étaient de 96,4% vs 92,3% respectivement avec un taux de réponse histologique complète dans bras RCT de 28,6%. La mortalité postopératoire étaient 7 fois plus élevée dans le bras RCT préopératoire (7,3% vs 1,1%, à la limite de la significativité ($p=0,054$) sans différence de morbidité globale (43,9% vs 49,5% respectivement, $p=0,18$). Avec un suivi médian de 5,7 ans, les médianes de survie étaient de 31,8 vs 43,8 mois



respectivement ($p=0,66$, HR 0,92, IC à 95% 0,63-1,34). Les auteurs concluent que la RCT préopératoire n'améliore pas la survie globale pour les cancers de l'oesophage de stade I et II mais augmente la mortalité postopératoire.

Au total ces deux essais nous aident à proposer une prise en charge personnalisée des cancers de l'oesophage. Alors que le bénéfice de la RCT préopératoire se confirme pour les cancers localement avancés (stade III), notamment de type adénocarcinome, ce traitement apparaît inadapté pour les tumeurs plus localisées (stades I et II). Pour ces patients la chirurgie seule est donc le traitement de référence, même s'il semble tout à fait licite de discuter une chimiothérapie néoadjuvante sans radiothérapie pour les patients porteurs de petites tumeurs mais avec envahissement ganglionnaire patent en préopératoire.

Du côté des posters une sélection de données intéressantes est résumée ci-dessous :

- Dans une étude cas-témoins, 55 patients porteurs d'un cancer de l'oesophage et traités par RCT exclusive et en réponse complète ont été comparés à 111 patients traités par RCT suivie de chirurgie et en réponse complète histologique, appariés sur l'âge, le sexe, le stade et la localisation tumorale, le score ASA, le type histologique et la perte de poids. Les taux de récurrence globale (67,2% vs 34,4%), loco-régionale (33% vs 15%, $p<0,001$), le délai de récurrence (10 vs 18 mois) ainsi que la médiane de survie (25 vs 61 mois) et la survie à 5 ans (19% vs 50%, $p=0,001$) étaient significativement moins favorables dans le bras RCT exclusive. Les auteurs concluent que la survie est meilleure après RCT suivie de chirurgie comparée à RCT seule chez les patients en réponse complète du fait d'un meilleur contrôle loco-régional de la maladie et surtout du fait de l'impossibilité morphologique de prédire la réponse complète [3].

- Un essai de phase II a cherché à évaluer l'intérêt d'un schéma de RCT préopératoire associant 5FU - oxaliplatine et cetuximab puis chirurgie puis chimiothérapie postopératoire par docétaxel + cetuximab. L'objectif était d'augmenter le taux de réponse histologique complète de 25% à 45%. Parmi les 22 patients inclus, 18 ont eu une chirurgie avec 7 patients en réponse histologique complète, 13/18 ont débuté la CT postopératoire et 12/13 l'ont terminée. Soit un total de 7 décès pendant l'étude dont 4 postopératoires tous par SDRA. Bien qu'efficace ce protocole est trop toxique et l'essai a été stoppé en phase I [4].

- Un autre essai de phase II a cherché à évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une RCT néoadjuvante (paclitaxel, cisplatine, cetuximab) dans les carcinomes épidermoïdes de l'oesophage localement avancés résécables avec un schéma thérapeutique rapporté comme certes toxique mais faisable avec un taux de réponse histologique complète de 26% [5].

Références

1. Gaast AV, Van Hagen P, Hulshof M et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 28:7s,2010 (suppl; abstr 4004).
2. Mariette C, Seitz JF, Maillard E et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD9901. *J Clin Oncol* 28:7s,2010 (suppl; abstr 4005).
3. Messager M, Millet G, Briez N, Piessen G, Triboulet JP, Mariette C. Survival of complete responder patients treated for esophageal cancer with chemoradiotherapy followed by surgery as compared to chemoradiotherapy alone: case-control study. *J Clin Oncol* 28:7s,2010 (suppl; abstr 4089).
4. Gibson MK, Catalano PJ, Kleinberg L et al. E2205 : a phase II study to measure response rate and toxicity of neoadjuvant chemoradiotherapy with oxaliplatin and infusional 5-fluorouracil plus cetuximab followed by postoperative docetaxel and cetuximab in patients with operable adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 28:7s,2010 (suppl; abstr 4064).
5. Hsu C, Lin C, Cheng JC et al. Concurrent chemoradiotherapy with cetuximab plus twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28:7s,2010 (suppl; abstr 4106).



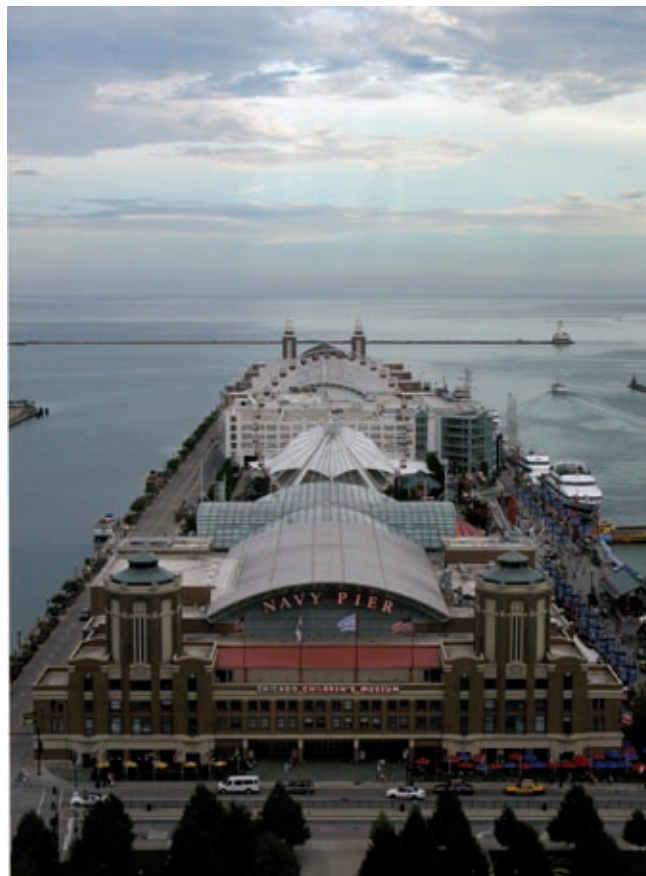


Cancer de l'estomac

○○○ Pr R. Guimbaud, Fédération Transversale de Cancérologie, CHU et CLCC de Toulouse

Pas de progrès majeur cette année dans le traitement des cancers gastriques avancés :

► Un communiqué de presse nous l'avait annoncé peu de temps avant, l'ASCO nous l'a confirmé : l'étude AVAGAST (Y. Kang et al., LBA 4007) n'a pas atteint son objectif... Il s'agit d'une étude internationale « intercontinentale » ayant randomisé 774 malades en 1^{ère} ligne de traitement d'un cancer gastrique entre chimio (Capé + Cisplatine) + bévacizumab (7,5 mg/kg/ 3 semaines) et chimio + placebo avec pour objectif principal une amélioration de la survie globale. La moitié des malades étaient asiatiques, 30% européens et 20% américains. Les taux de réponses (38% vs 29%) et les médianes de survie sans progression (6,7 vs 5,3 mois HR = 0,80) étaient significativement en faveur de du bras bevacizumab mais pas la survie globale (12 vs 10 mois, HR = 0,87) !. La forte proportion de patients asiatiques est suspectée d'être en partie « responsable » de cette « déception ». On dit depuis longtemps que les cancers gastriques asiatiques (et leur prise en charge) sont des maladies différentes des cancers gastriques « occidentaux »... une preuve de plus dans cette étude où l'analyse en sous-groupe montre clairement une meilleure survie (quel que soit le bras de traitement) pour les malades asiatiques et la plus faible différence de survie entre les bras « béva » et « placebo » (respectivement 13,9 vs 12,1 mois). Alors que pour les européens et les américains la différence de survie était toujours clairement en faveur du bras bevacizumab : respectivement 11,1 vs 6,8 mois et 11, 5 vs 6,8 mois...



Ces résultats négatifs ne permettent donc pas de valider le bevacizumab dans le traitement du cancer gastrique... cependant on regrettera le manque de puissance de l'étude et l'hétérogénéité de population. La question reste ouverte à l'évaluation... au moins pour les malades occidentaux.

► Le schéma DCF (Docétaxel, Cisplatine, 5FU) fait partie des schémas internationaux de référence pour le traitement palliatif. Son efficacité est cependant contrebalancée par une tolérance modeste. Une amélioration du schéma est donc souhaitable et c'est ce que deux études ont rapporté.

- Celle de Al-Batran (S. Al-Batran et al, A 4013) s'est intéressée à la population des sujets de 65 ans et plus et a évalué l'efficacité (objectif principal : taux de réponse) et la tolérance (objectif secondaire) d'un schéma FLOT associant 5FU/Ac. Folinique/ Oxaliplatine (85 mg/m²) + docetaxel 50 mg/m² dans une étude de phase 2 randomisée (l'autre bras recevant le même schéma sans docetaxel) chez 143



malades. FLOT était plus efficace (49,3% de taux de réponse vs 27,5%) avec une augmentation de la toxicité basale mais sans augmentation de la toxicité sévère.

- Celle de Shah (M. Shah et al, A 4014) a évalué un schéma « DCF modifié » (mDCF) = D : 40 mg/m², C : 40mg/m², 5FU : 400 mg/m² AF : 400 mg/m², 5FU : 1000 mg/m² x 2 jours, toutes les 2 semaines sans GCSF systématique versus le schéma DCF standard toutes les 3 semaines avec GCSF systématique, dans une étude de phase 2 chez 72 malades. Malgré le support par GCSF systématique le schéma DCF s'avérait trop toxique alors que le schéma mDCF avait la même efficacité (SG 15 mois) avec une moindre toxicité.

A visée curative, pas de scoop chirurgical bien sûr mais l'annonce d'une nouvelle étude japonaise ambitieuse sur l'intérêt de la splénectomie lors de la chirurgie des cancers gastriques proximaux (T. Sano et al., A 4020). Le curage de type D2 étant recommandé au Japon et le curage D2 des cancers proximaux pouvant être réalisé sans splénectomie, cette étude a randomisé splénectomie associée au curage D2 versus pas de splénectomie et curage D2. 505 malades ont été randomisés en per-opératoire (une fois la résécabilité confirmée et en l'absence de cytologie péritonéale positive). Les données de survie (objectif principal) ne seront disponibles qu'en 2014... en attendant, les données de tolérance confirment la caractère morbide de la splénectomie même dans les équipes entraînées (30,3 vs 16,7% de morbidité).



Adénocarcinomes pancréatiques à l'ASCO 2010

Une surprise française : les résultats de l'étude PRODIGE 4

○○○ Dr J-L. Legoux, CHR Hôpital de La Source, Orléans

Après des années de déceptions avec les tentatives d'ajouter un second médicament à la gemcitabine (cisplatine, oxaliplatine, bévacicumab, cetuximab...) il est maintenant devenu possible de dépasser le standard modérément efficace qu'est la gemcitabine prescrite isolément (figure 1).

Il était difficile de se lancer dans une trithérapie agressive chez des patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique, dont l'état général est facilement compromis. Mais la phase II randomisée (1), versus la gemcitabine, était impressionnante en efficacité (32 %

de réponses versus 11,5 %) et ce résultat a conduit à sa prolongation en phase III (2).

Proposer cette randomisation aux patients demandait de la conviction : une chimiothérapie bien tolérée et efficace versus une chimiothérapie beaucoup plus lourde même si les résultats préliminaires étaient encourageants...

Il fallait aussi sélectionner les patients : état général conservé (OMS 0 ou 1), ictère traité (bilirubine < 1,5 x limite supérieure de la normale ou LSN), métastases mesurables traitées en première ligne,



FOLFIRINOX

**Gemcitabine + x = échec
Sauf méta-analyse positive pour gem + sel de platine
(ou 5FU)
si OMS 0 ou 1**

FIGURE 1 : CHICAGO 2010 : ÉMERGENCE du FOLFIRINOX

sans co-morbidité importante...

Et c'est à cette catégorie de patients seulement que les résultats de l'étude pourront être appliqués. Les adénocarcinomes de l'ampoule de Vater et les adénocarcinomes pancréatique localement avancés, en particulier, n'étaient pas incluables.

Le schéma FOLFIRINOX comporte une administration d'oxaliplatine (85 mg/m² en 2h) suivie d'un FOLFIRI ordinaire avec 180 mg/m² d'irinotécan, un bolus de 400 mg/m² et une perfusion continue de 2400 mg/m² de 5FU en 46 h. Si l'on ajoute, en pratique courante, des perfusions de calcium et de magnésium pour limiter la neurotoxicité de l'oxaliplatine, le patient passe plus d'une demi-journée en hôpital de jour.

Le schéma d'administration de la gemcitabine était le schéma de l'AMM (1g/m² par semaine 7 semaines sur 8, puis 3/4).

Pour comparer les durées de survie globale, il fallait inclure 360 patients (250 événements) mais une analyse intermédiaire était prévue après enregistrement de 167 événements. Elle a été faite en réalité après

enregistrement de 192 événements, qui permettait d'observer une différence significative entre les bras ($p < 0,001$) et de conseiller l'arrêt prématuré de l'étude. A ce moment, 342 patients étaient inclus (171 patients / bras).

L'âge médian des patients était de 61 ans, le pourcentage de patients OMS 1 et celui de cancers de la tête de 62%.

Les toxicités sont résumées dans le tableau 1. Le taux de neutropénies était bien sûr plus élevé dans le bras FOLFIRINOX mais le pourcentage de neutropénies fébriles (7,2 % dont 5,4 % pour les grades 3-4) n'impose pas, selon les recommandations habituelles, le recours préventif et systématique aux facteurs de croissance des granulocytes. Cependant, en prophylaxie secondaire après un épisode granulopénique de grade 3-4 (45,7% dans le bras FOLFIRINOX), 42,5 % des patients de ce bras ont reçu des facteurs de croissance. Bien sûr, 70 % des patients recevant de l'oxaliplatine ont présenté une neuropathie périphérique.

L'examen de l'ensemble des toxicités montrait que la gemcitabine n'était pas un traitement parfaitement

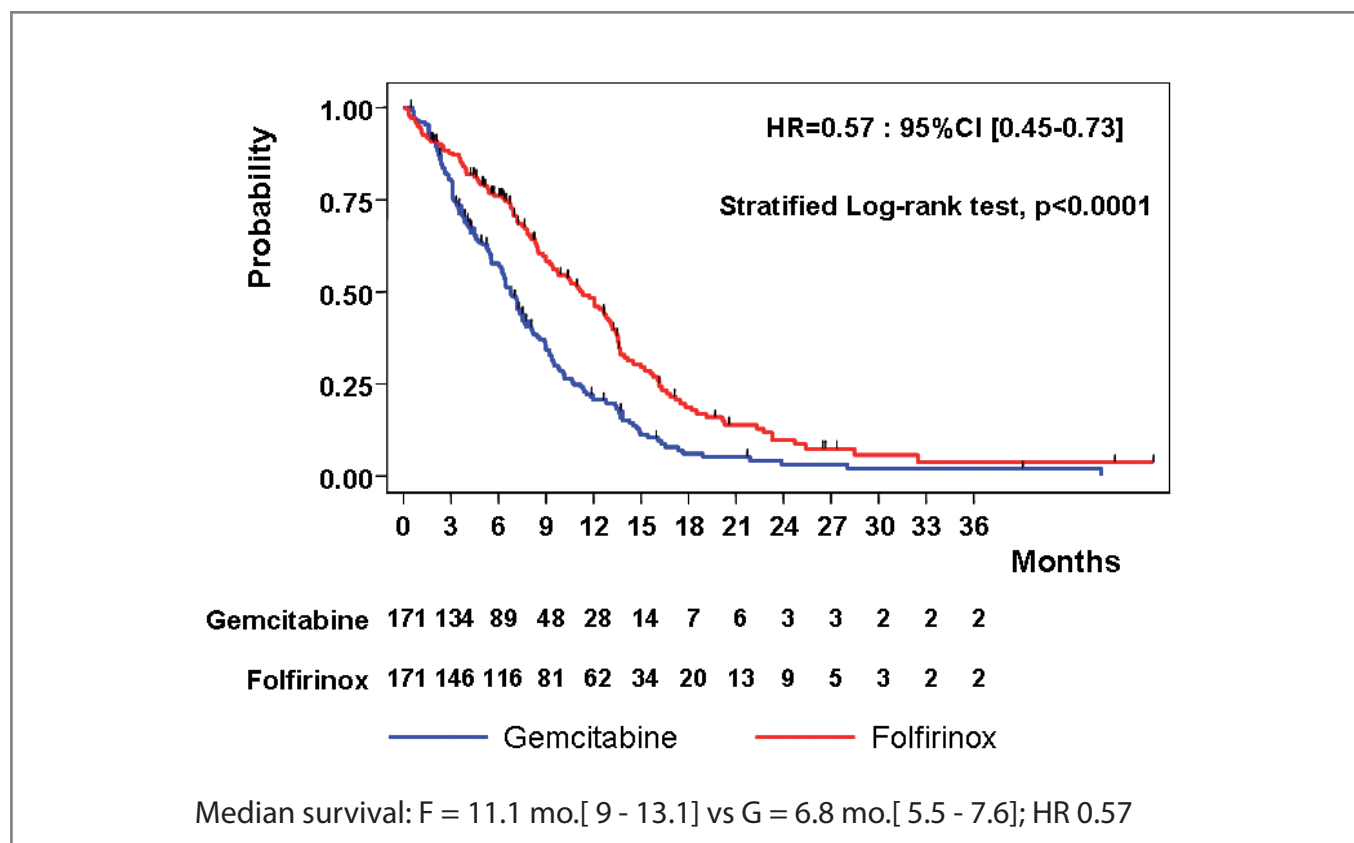


FIGURE 2 : OVERALL SURVIVAL

	FOLFIRINOX n = 167		GEMCITABINE n = 169		p (grade 3-4)
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4	p (grade 3-4)
Neutropénie	79,9	45,7	54,8	18,7	0,0001
Neutropénie fébrile	7,9	5,4	2,4	0,6	0,009
Fatigue	87,3	23,2	78,7	14,2	0,036
Nausées/ vomissements	61,4	14,5	43,2	4,7	0,002
Diarrhée	73,3	12,7	30,8	1,2	0,0001

TABEAU 1 : TOXICITÉS



confortable...

Le taux de réponses partielles était de 31 % dans le groupe FOLFIRINOX, 9,4 % dans le groupe gemcitabine ($p = 0,0001$), le taux de contrôle de la maladie de 70% avec la trithérapie, 51 % avec la monothérapie (0,0003), le temps de survie sans progression de 6,4 mois versus 3,4 (HR 0,47 ; 0,37-0,39 ; $p < 0,0001$). Mais surtout, le critère principal de l'étude, la survie globale, permettait de prouver l'intérêt de la trithérapie (Figure 2) : avec une durée de suivi de 26,6 mois (20,5-44,9), la médiane de survie était de 11,1 mois versus 6,8 pour le groupe gemcitabine (HR 0,57 ; 0,45-0,73 ; $p < 0,0001$).

La conclusion présentait l'association FOLFIRINOX comme le nouveau traitement recommandé pour les adénocarcinomes pancréatiques métastatiques chez les patients en bon état général (OMS 0 ou 1) et anictériques (bilirubine $< 1,5$ LSN), avec bien sûr une surveillance attentive et un traitement rigoureux des effets secondaires.

Il ne fait guère de doute qu'elle sera reprise dans le thésaurus national de cancérologie digestive. Pour l'avenir, la trithérapie devra être évaluée en situation adjuvante (la plupart des adénocarcinomes

réséqués récidivent sur le mode métastatique) mais aussi en situation localement avancée, après clôture de l'essai LAP07.

Références :

1- *Randomized phase II trial comparing folfirinnox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial.* M. Ychou, F. Desseigne, R. Guimbaud, M. Ducreux, O. Bouché, Y. Bécouarn, A. Adenis, C. Montoto-Grillot, E. Luporsi, T. Conroy. *J Clin Oncol*, 2007, 25 :18s, abstr 4516.

2- *Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Pre-planned interim analysis results of the PRODIGE4/ACCORD 11 trial.* T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou, M. Ducreux, O. Bouche, R. Guimbaud, Y. Becouarn, C. Montoto-Grillot, S. Gourgou-Bourgade, A. Adenis, FNCLCC-FFCD PRODIGE Group. *J Clin Oncol* 2010, 28:15s, abstr 4010.

oooooooooooooooooooo

Remerciements aux investigateurs

Pr. Antoine ADENIS, Centre Oscar Lambret, Lille
Pr Thomas APARICIO, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
Dr Dominique ARSENE, Centre hospitalier universitaire, Caen
Dr Ahmed AZZEDINE, Centre Hospitalier Henri Duffaut, Avignon
Dr Yves BECOUARN, Institut Bergonié, Bordeaux
Dr Jaafar BENNOUNA, Centre René Gauducheau, Nantes Saint-Herblain
Dr Jean-Frédéric BLANC, Hôpital Saint André, Bordeaux
Dr Christian BOREL, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Pr Olivier BOUCHE, Centre Hospitalier R. Debré, Reims
Dr Gilles BREYSACHER, Hôpitaux Civils de Colmar, Colmar

Dr Christophe DESAUW, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille
Dr Olivier DUBROEUCQ, Institut Jean Godinot, Reims
Dr Laurent CHARNEAU, Hôpital Duchenne, Boulogne-sur-Mer
Pr Bruno CHAUFFERT, Centre François Leclerc, Dijon
Dr Frédérique CVITKOVIC, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
Dr Catherine DELBALDO, CHU Henri Mondor Créteil
Dr Gaël DEPLANQUE, Hôpital Saint Joseph, Paris
Dr Gaëtan DESGUETZ, Hôpital Avicenne, Bobigny
Dr Françoise DESSEIGNE, Centre Léon Bérard, Lyon
Pr. Michel DUCREUX, Institut Gustave Roussy, Villejuif



Dr Pierre-Luc ETIENNE, Clinique Armoricaine de Radiologie, Saint-Brieuc

Dr Christelle de la FOUCHARDIERE, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr Serge FRATTE, CH de Belfort-Montbéliard, Belfort

Dr Marie-Pierre GALAIS, Centre François Baclesse, Caen

Dr Mohammed GASMI, Hôpital Nord, Marseille

Pr Rosine GUIMBAUD, Institut Claudius Regaud, Toulouse

Dr Jean-Paul JOLY, CHU Amiens Picardie, Amiens

Dr Jean-Louis JOUVE, CHU du Bocage, Dijon

Dr Marie-Christine KAMINSKY, Centre Alexis Vautrin, Nancy

Dr Faiza KHEMISSA-AKOUZ, Centre hospitalier M. Joffre, Perpignan

Dr Ivan KRAKOWSKI, Centre Alexis Vautrin, Nancy

Dr Jean-Paul LAGASSE, CHR, Orléans

Dr Cédric LECAILLE, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux

Dr Thierry LECOMTE, Centre hospitalier, Tours

Dr Catherine LOMBARD-BOHAS, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Pr Pierre MICHEL, CHU, Rouen

Pr Françoise MORNEX, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite

Dr Thierry N'GUYEN, CHU Jean Minjoz, Besançon

Dr Vanessa PALASCAK-JUIF, Hôpital Hautepierre, Strasbourg

Dr Denis PÈRE-VERGÉ, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Dr Christian PLATINI, Hôpital Bon Secours, Metz.

Dr Gilles PIOT, CMC Les Ormeaux Vauban, Le Havre

Dr Laurent POINCLOUX, CHU Hôtel Dieu, Clermont-Ferrand

Dr Anne-Marie QUEUNIET, CHI Elbeuf Louviers-Val de Reuil, St Aubin lès Elbeuf

Pr. Jean-Luc RAOUL, Centre Eugène Marquis, Rennes

Pr Philippe ROUGIER, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt

Dr Yves RINALDI, Hôpital Ambroise Paré, Marseille

Pr Jean-François SEITZ, CHU de la Timone, Marseille

Dr Patrick TEXEREAU, Centre Hospitalier Général, Mont de Marsan

Pr. Marc YCHOU, Centre Val d'Aurelle, Montpellier





Carcinome hépatocellulaire

○○○ **Dr Valérie Boige, Institut Gustave Roussy, Villejuif**

Peu ou pas de résultats susceptibles de modifier la prise en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC) cette année à l'ASCO...

Les rétinoïdes ont fait leur retour dans le domaine de la prévention des récidives du CHC après traitement curatif. Les dérivés de l'acide rétinoïques, connus pour leurs propriétés antinéoplasique, inhibent la carcinogenèse hépatique. Depuis la première étude randomisée Japonaise publiée dans le NEJM en 1996 suggérant le bénéfice d'un traitement par peretinoin après chirurgie ou alcoolisation dans une petite série de 89 patients, aucune étude n'avait depuis confirmé ou infirmé ces résultats. Les résultats d'un nouvel essai japonais de phase II/III testant en double aveugle versus placebo l'efficacité du peretinoin à la dose de 300 ou de 600 mg pendant 96 semaines chez 401 patients traités par chirurgie ou destruction percutanée pour un CHC développé sur hépatopathie virale C ont été présentés. L'étude était négative sur son objectif principal qui était la survie sans récidive (SSR) (HR 0,73 (IC95 0,51-1,03)), mais il a été constaté un effet dose-efficacité en faveur de la forte dose en terme de SSR à plus de deux ans du traitement initial (HR= 0,27, (IC95 0,07-0,96)) taux de SSR à 3 ans : 56% versus 70%, $p=0,048$). Le traitement était par ailleurs globalement bien toléré, avec comme principaux effets indésirables des céphalées, une HTA, et une protéinurie. Ces résultats sont donc comparables à ceux de l'essai initial sur un plus grand nombre de patients, et suggèrent une diminution du risque de récidive tardive, donc plutôt du risque de cancer de novo, par le peretinoin. D'autres



études randomisées sur un plus grand nombre de patients devront confirmer ces résultats encourageants dans le futur, sachant qu'aucun traitement adjuvant n'est validé dans le CHC traité à visée curative, et que le sorafenib est actuellement testé dans cette indication.

La chimioembolisation (CE) reste le traitement palliatif de référence en cas de fonction hépatique et d'état général conservés, ce en l'absence de thrombose portale et/ou d'extension extra-hépatique du CHC. Cependant, il est difficile de faire la part entre l'efficacité de l'embolisation et celle de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (IAH), même si seule la CE avait un impact significatif sur la survie, et non l'embolisation seule dans la méta-analyse publiée par Llovet. Une étude de phase II randomisée a comparé une embolisation seule à une CE un peu inhabituelle dans ses modalités (injection IAH tri-hebdomadaire de cisplatine à la dose de 50 mg répétée toutes les 3 semaines) chez 86 patients. Les résultats ont montré une augmentation non significative du taux de contrôle tumorale en faveur de la CE (76 *vs* 91%), et une

Jusqu'à l'arrivée du sorafenib en 2008, aucun traitement systémique, notamment cytotoxique, n'avait apporté de bénéfice significatif de survie en cas de CHC évolué. Pourtant, l'oxaliplatine en association au 5-fluorouracile ou à la gemcitabine avait montré des résultats encourageants en termes de taux de réponse dans plusieurs études de phase II (de l'ordre de 20 %). L'étude asiatique de phase III EACH présentée ce jour a comparé la doxorubicine au FOLFOX4 chez 371 patients ayant un CHC localement évolué ou métastatique. Ces patients avaient une cirrhose diagnostiquée dans 54,6% des cas, la cirrhose était classée child A dans 87,9 % des cas, et un CHC de score BLCC C dans 80% des cas. Le taux de toxicité grade 4 était comparable entre les deux bras. Malgré un taux de réponse modeste sous FOLFOX4, mais significativement supérieur à celui observé dans le bras doxorubicine (8 % vs 3 %, $p = 0,0233$), le temps jusqu'à progression, le taux de contrôle de la maladie et la survie globale (SG) étaient significativement augmentés dans le bras FOLFOX4 (SG : 6,4 versus

4,9 mois, HR : 0,797 [IC 95% : 0,625-1,017, p=0,0425]). Les durées de survie globale, même si on ne peut les comparer directement, semblent assez similaires à ceux de l'essai asiatique comparant le sorafenib à un placebo (6,5 versus 4,2 mois). Cependant, les patients inclus dans cet essai avaient un CHC plutôt moins évolué que ceux inclus dans l'étude SHARP. Cette étude randomisée, bien que méthodologiquement contestable, montre tout de même un bénéfice significatif de survie apporté par une chimiothérapie systémique de type FOLFOX, comparé à ce que l'on pourrait considérer comme un « mauvais placebo » qu'est la doxorubicine. Elle relance le débat de la chimiothérapie systémique insuffisamment explorée dans le CHC (notamment chez les patients sans cirrhose chez qui un downstaging ne peut être obtenu avec les thérapies ciblées).

Références

- Okita K et al. Effect of peretinoin on recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a phase II/III randomized placebo-controlled trial. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4024).
- Meyer T et al. A randomized phase II/III trial of three weekly cisplatin based transarterial chemoembolization (TACE) versus embolization (TAE) alone for hepatocellular cancer (HCC). J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4025).
- Chung Y et al. Study in Asia of the combination of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) trial (START): Second interim safety and efficacy analysis. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4026).
- Arai Y et al. A randomized phase II study of TSU-68 in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by transarterial chemoembolization (TACE). J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4030).
- Qin S et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4008).





Cancer du côlon non métastatique et rectum

○○○ Pr Th. Aparicio, Hôpital Bichat -
Claude Bernard, Paris

Traitement adjuvant : effet du cetuximab ?

Les résultats de l'essai NO147 testant un traitement adjuvant par FOLFOX 4 simplifié +/- cetuximab après résection d'un cancer du côlon de stade III ont été rapportés. Une première communication a concerné l'analyse des patients dont la tumeur était non mutée pour KRAS (Alberts SR, A3507). L'essai a été clos après connaissance de l'analyse intermédiaire planifiée lorsque 50% des événements étaient survenus, 1760 patients avaient été inclus à la clôture de l'étude. Les résultats

finiaux révèlent l'absence d'amélioration de la survie sans maladie (SSM) à 3 ans (75,8% dans le bras FOLFOX seul et 72,3% dans le bras FOLFOX + cetuximab (NS)) (Figure 1). Il y avait plus de toxicités de grade 3-4 dans le bras cetuximab (71% vs 51%, $p < 0,001$) et moins de patients ont pu recevoir les 12 cycles dans le bras cetuximab (65% vs 77%, $p < 0,001$). Les sujets de plus de 70 ans avaient plus de diarrhée sévère et de neutropénie grade 4 dans les deux groupes. La survie sans récurrence à 3 ans était significativement altérée chez les patients de plus de 70 ans qui recevaient l'association FOLFOX + cetuximab (66,1% vs 80,9%, $p = 0,03$). Les hypothèses évoquées pour expliquer cet échec sont soit liées au traitement en raison de la diminution de la dose intensité de la chimiothérapie et du faible nombre de patients ayant reçu la totalité du traitement par cetuximab dans le bras expérimental, soit biologiques, en effet, les cellules tumorales pourraient perdre l'expression du récepteur à l'EGF lors de la transformation épithélio-mésenchymateuse au cours du processus métastatique.

Nous attendons avec impatience les résultats de l'essai PETACC8 qui devraient être disponibles en 2012 et contrediront ou confirmeront ces données.

Une deuxième communication concernant cet essai a présenté l'analyse des 658 patients dont la tumeur avait une mutation KRAS, inclus avant 2008. La SSM à 3 ans n'est pas significativement différente dans les 2 bras

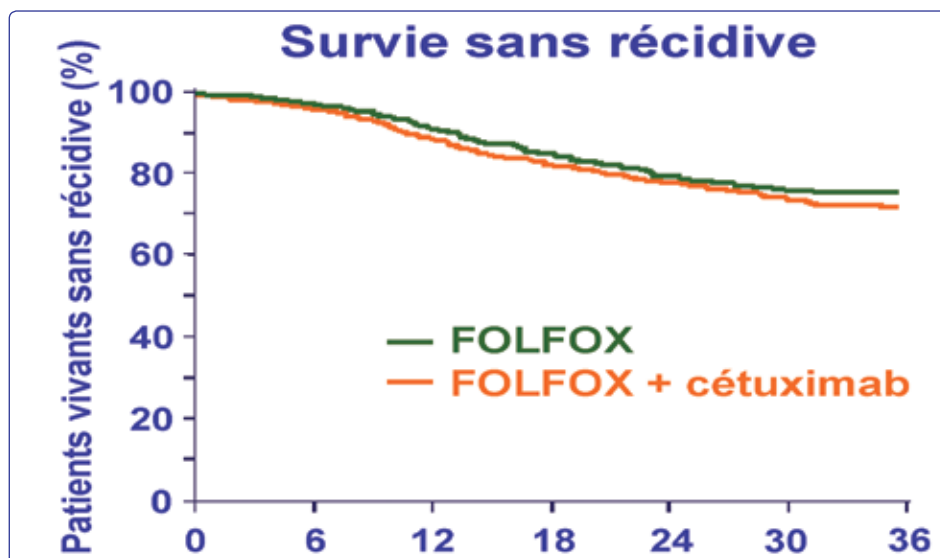


FIGURE 1



(64% dans le bras FOLFOX + cetuximab vs 67% dans le bras FOLFOX, $p=0,13$). Il n'y a pas non plus de différence significative concernant la survie globale à 3 ans (79% dans le bras FOLFOX + cetuximab vs 86% dans le bras FOLFOX, $p=0,07$). La tendance délétère de l'association cetuximab - oxaliplatine en cas de mutation KRAS avait déjà été retrouvé dans des études de cancer colorectal avancé et devrait trouver une explication biologique (Goldberg RM, A3508).

Traitement adjuvant : effet de l'âge ?

Les résultats de l'étude NO16968 (Haller D, A3521) révèlent l'absence d'intérêt à l'addition d'oxaliplatine sur la SSM à 3 ans chez les plus de 70 ans (HR : 0,87 [0,63-1,18]) alors que ce bénéfice existe chez les moins de 70 ans (HR : 0,79 [0,66-0,94]).

Une analyse de sous-groupes de l'essai MOSAIC des 315 patients de plus de 70 ans (Tournigand C., A3522) ne retrouve pas d'amélioration ni de la SSM (HR : 0,91 [0,62-1,34]) ni de la survie globale HR : 1,1 [0,13-1,65] chez les patients traités par FOLFOX. L'association FOLFOX ne peut donc pas être recommandée en routine comme traitement adjuvant pour les patients âgés.

Traitement néoadjuvant du cancer du rectum

Dans les cancers du rectum T3N0-N+, une phase III australienne (326 patients) a comparé un traitement néoadjuvant par radiothérapie exclusive 5x5 Gy suivi d'une chirurgie dans la semaine vs une radiochimiothérapie (50 Gy + 5FU continu) suivi d'une chirurgie 4 à 6 semaines au décours. Il n'y avait aucune différence significative entre la radiothérapie courte et la radiochimiothérapie pour le taux de rechute locale à 3 ans (7,5% vs 4,4%, $p=0,24$), le taux de récurrence métastatique à 5 ans (28% vs 31%, $p=0,84$), la SG à 5 ans (74% vs 70%, $p=0,56$) et les toxicités grade 3-4 retardées (7,6% vs 8,4%, $p=0,84$) (S. Ngan, A3509). Pour certains patients pour lesquels une réduction tumorale n'est pas indispensable pour faire une chirurgie conservatrice ce schéma de radiothérapie peut être une alternative.

Prédisposition génétique

Le risque d'un second cancer après résection d'une

première tumeur dans le cadre d'un syndrome de Lynch a été analysé sur une série de 348 patients. Parmi 41 patients qui avaient eu une colectomie totale initiale aucun n'a récidivé. Parmi les 307 patients qui avaient eu une colectomie partielle ou segmentaire 19% ont eu un second cancer. Le risque cumulatif était estimé à 19% à 10 ans, 34% à 20 ans et 46% à 30 ans. Les femmes étaient plus à risque d'avoir un second cancer colorectal que les hommes (HR 3,54 ; IC 95% 1,15-10,89 ; $p=0,027$). Le risque de second cancer diminuait de 5% pour chaque 10 cm de côlon supplémentaire réséqué. Ces éléments sont à prendre en compte lors de la décision opératoire et pourraient aller dans le sens de la colectomie totale ou sub-totale en prophylaxie secondaire notamment chez les femmes (Parry S., A3515).





Cancer colorectal métastatique

○○○ **Pr P. Michel, CHU Rouen**

Les études présentées au congrès de l'ASCO 2010 ne vont pas bouleverser nos pratiques. Les objectifs de cet article court sont de sélectionner des informations pratiques et utiles pour optimiser la prise en charge des patients et donner quelques informations sur les évolutions thérapeutiques possibles.

Peut-on se passer de chimiothérapie après une chimiothérapie d'induction ?

L'étude MACRO (abs 3501) rapporte les résultats d'une étude de phase III espagnole évaluant l'utilité de la poursuite de la chimiothérapie après 6 cycles de traitement par capecitabine-oxaliplatine-bevacizumab (XELOX-beva). Les patients porteurs de métastases d'un adénocarcinome colorectal étaient randomisés entre deux bras comportant 6 cycles de chimiothérapie puis soit la poursuite de ce schéma soit un traitement par bevacizumab seul. Le critère principal de jugement était la durée de vie sans progression (SSP), dans une étude de non infériorité. La SSP attendue du bras chimiothérapie continue était de 10 mois et la non infériorité du bras bevacizumab seul était acceptable jusqu'à 7,6 mois (HR 1,32). Dans l'étude, 480 patients ont été randomisés, 239 ont eut le traitement continu et 241 le bevacizumab seul. Les deux groupes ne présentaient pas de différence sur les caractéristiques cliniques et carcinologiques. Les SSP médianes étaient de 10,4 mois (IC95% : 9,3-11,9) et 9,7 mois (IC95% : 8,5-10,6), HR 1,11 (IC95% : 0,89-1,37). La survie globale, critère secondaire de cette étude n'était pas significativement différente entre les deux groupes (23,4 mois IC95% : 20,0-26,0 versus 21,7 mois IC95% : 18,3-25,1). Il faut remarquer que la borne supérieure de

l'intervalle de confiance du hazard ratio de la SSP observée est de 1,37 plus élevée que la limite attendue de 1,32, cela signifie que cette étude ne démontre pas l'équivalence de résultat entre le traitement continu XELOX-beva.

Plusieurs commentaires peuvent être formulés :

- le design de cette étude est assez éloigné des pratiques, en effet la pause de chimiothérapie se discute en cas de stabilité prolongée et au mieux lorsqu'elle est associée à une normalisation du taux du marqueur tumoral (ACE) comme l'avait précédemment montré le GERCOR.
- La véritable question d'une pause complète sans aucun traitement n'est pas traitée dans ce travail.
- L'hypothèse statistique était osée car une différence de SSP médiane de 2,4 mois (7,6 versus 10,0 mois) est importante et dans beaucoup d'étude cet écart est une différence espérée pour montrer la supériorité d'un schéma de traitement par rapport au standard.
- Malgré ces hypothèses avantageuses pour le bras bevacizumab seul le résultat n'est pas totalement convainquant. La question reste sans réponse formelle et justifie la poursuite des études sur le sujet.

L'association 5 Fluorouracile-Oxaliplatine-Erbitux pose un problème indépendamment du statut KRAS !

Les résultats définitifs de l'étude anglaise COIN (abs 3502) ont été présentés en communication orale. Cette étude a inclus 1630 patients dans deux groupes comportant la même chimiothérapie (capecitabine 1000 mg/m² réduit à 850 mg/m², 2x/j pendant 14 j + oxaliplatine 130 mg/m² IV tous les 21 jours, ou mFOLFOX J1-J1 : 14 j) +/- cetuximab. Chez les patients avec une tumeur KRAS non mutée, la survie sans progression et la survie globale médiane étaient non différentes entre les deux groupes (8,8 versus 9,2 mois et 17,9 versus 17,0 mois respectivement). Les patients du groupe cetuximab ont eut moins souvent que les autres un traitement de seconde ligne (54% versus 65%). L'analyse des sous-groupes montre que les patients avec plus de deux sites métastatiques et ceux traités par capecitabine n'ont pas bénéficié de l'association du cetuximab. La toxicité digestive de l'association capecitabine-cetuximab a été importante



(30% des patients avec diarrhée grade 3) conduisant à la diminution de la dose protocolaire de la capecitabine. Il est possible que la toxicité digestive de l'association capecitabine-cetuximab et que la diminution du nombre patients traités en seconde ligne dans le groupe cetuximab soit responsable du résultat négatif de cette étude. Cependant, les données de ce travail ne plaident pas en faveur de cette association en première ligne.

Qui bénéficie de la chimiothérapie péri-opératoire en cas de métastases résécables ?

L'analyse de l'étude EORTC 40983 a étudié les facteurs cliniques prédictifs de bénéfice de la chimiothérapie péri-opératoire sur la survie sans progression (abs 3544). L'analyse multivariée après ajustement des différentes variables montre que les patients avec une élévation de l'ACE bénéficient de l'effet de la chimiothérapie péri-opératoire. Les patients avec ACE normal ne bénéficient pas de cette chimiothérapie. De même, les patients dont l'indice de performance OMS est altéré (1-2) ne bénéficient pas de la chimiothérapie. La conclusion pratique de ce travail est que l'utilisation de la chimiothérapie péri-opératoire de métastase est à réserver aux patients en bon état général avec une élévation même modérée de l'ACE.

La toxicité cutanée plus discriminante que la présence d'une mutation KRAS pour l'efficacité des anti-EGFr ?

Les anticorps anti-EGFr ne peuvent être prescrits que chez les patients dont la tumeur ne porte pas de mutation de KRAS, car celle-ci a été montrée comme un facteur de résistance à cette classe thérapeutique. Depuis longtemps a été observé une relation entre l'intensité de la toxicité cutanée et l'effet du traitement par anti-EGFr. Les études de phase III associant FOLFIRI ou FOLFOX au panitumumab ont été analysées en tenant compte des deux informations mutation de KRAS et toxicité cutanée (abs 3528, 3529). Il est original de constater dans l'étude FOLFOX +/- panitumumab que la survie médiane des patients avec une tumeur KRAS non muté sans toxicité cutanée est plus faible que celle des patients avec une tumeur KRAS muté et une toxicité cutanée sévère (grade 2-3), respectivement 11,5 et 17 mois. La question reste ouverte sur l'explication biologique de la relation toxicité

cutanée- efficacité des anti-EGFr. Celle-ci pourrait être liée à une modulation constitutionnelle de la transcription du gène de l'EGFr (polymorphisme de l'intron 1). Ces données ne modifient pas les indications actuelles, l'autorisation de mise sur le marché reste limitée aux tumeurs KRAS non muté.

Quelques pistes pour l'avenir

- L'association capecitabine-perifosine (inhibiteur de PI3K, de la voie AKT et du NFkB, activateur de la voie apoptotique JNK) a été évaluée dans une phase II randomisée (capecitabine-perifosine versus capecitabine-placebo) (abs 3531). Les patients (n=38) en seconde ou troisième ligne de traitement ont été randomisés entre les deux groupes de traitement. Les toxicités sévères (grade 3-4) principale étaient un syndrome main pied dans 30% des cas et une anémie dans 15% des cas. Une stabilisation a été obtenue dans 75% versus 40% des cas et chez 64% versus 27% des patients réfractaires au 5 Fluorouracile (n=25). La médiane de survie du groupe perifosine était de 17,7 mois versus 10,9 mois pour le groupe placebo. Ces résultats considérés comme encourageant ont permis d'initier une phase III.
- L'association de deux inhibiteurs de l'EGFr (étude DUX, abs 3533). L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association d'un anticorps anti-EGFr (cetuximab) associée à un inhibiteur de tyrosine kinase (erlotinib), chez des patients prétraités et résistant aux





chimiothérapies classiques. L'étude a été réalisée chez 50 patients, en présence de mutation KRAS il n'y avait aucune réponse. En l'absence de mutation KRAS et BRAF le taux de réponse était de 52% (IC95% : 34-69%), la survie médiane était de 14 mois. La toxicité cutanée sévère était présente chez 44% des patients, l'hypomagnésémie chez 16%. En conclusion, l'efficacité est prometteuse mais la toxicité cutanée est sévère.

- L'association d'un anticorps ant-VEGF et d'un inhibiteur de mTor (everolimus) chez des patients réfractaires aux traitements par chimiothérapie a été évaluée sur une série de 50 patients (abs 3535). Un contrôle de la maladie a été rapporté chez 46% des patients avec une survie médiane de 6,1 mois. Le seul cas de toxicité grade 4 a été une hypokaliémie. Des toxicités grade 3 à type de mucite (3 cas), hypertension (7 cas), fistule (3 cas), perforation (1 cas), rhabdomyolyse (1 cas), neuropathie (1cas), allongement de QT (1 cas) ont également été rapportés. Cette association peut avoir un intérêt mais sa toxicité doit être évaluée avec précision.

- Déception pour l'inhibiteur de BRAF (PLX4032). Cette molécule a donné des résultats très encourageants dans le mélanome qui est une tumeur portant fréquemment

la mutation de BRAF V600E. Cette même mutation est un facteur de mauvais pronostic dans les cancers du côlon sans instabilité microsatellitaire. Une étude a évalué l'efficacité du PLX4032 chez 21 patients avec cancer du côlon métastatique porteur d'une mutation BRAF (abs 3534). La médiane de survie sans progression n'a été que de 3,7 mois. Une réponse partielle a été observée chez 1 patient seulement.

Prise en charge du cancer colorectal métastatique, pour résumer :

- 1. Bevacizumab lors de la pause thérapeutique : résultat non convainquant, à confirmer**
- 2. L'association XELOX-cetuximab déconseillée en première ligne (privilégier le 5FU injectable)**
- 3. Chimiothérapie avant résection de métastase chez patients OMS 0-1 avec ACE élevé.**
- 4. Toxicité cutanée des anti-EGFr facteur fortement lié à la réponse au traitement.**



Principales données des études translationnelles dans le cancer colorectal

○○○ **Dr F. Bibeau, Service de Pathologie, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier**



L'ASCO 2010 a confirmé la nécessité de construire de grandes collections biologiques affiliées aux essais cliniques, pour mieux comprendre la biologie des tumeurs digestives, découvrir et valider de nouveaux marqueurs prédictifs et pronostiques et in fine améliorer la prise en charge des patients dans une stratégie à la carte. La synthèse des principales données des études translationnelles dans le cancer colorectal porte sur la valeur pronostique et prédictive des mutations de BRAF, la valeur pronostique et prédictive de l'instabilité microsatellitaire, le problème de l'hétérogénéité tumorale pour un traitement ciblé et le démantèlement et la signature moléculaires des cancers colorectaux.

Mutations de BRAF

Au cours de ce congrès, le caractère pronostique des mutations du gène BRAF dans le cancer colorectal a

été une nouvelle fois souligné. Ces mutations surviennent en aval du gène KRAS et sont mutuellement exclusives de celui-ci. Elles ont été analysées dans le cadre de plusieurs études translationnelles associées à différents essais thérapeutiques et leur fréquence s'est avérée dans l'ensemble comparable, atteignant 8%. Leur caractère péjoratif a ainsi été objectivé dans l'étude biologique satellite de l'essai PETACC3 (cancer du colon de stade II ou III, traité par LV5FU2 seul ou avec irinotecan) (Roth AD. et *al.*, abstr. 3504 ; Tejpar S. et *al.*, abstr. 3505). Ces mutations constituent le facteur pronostique le plus puissant en analyse multivariée. Elles constituent également un facteur de mauvais pronostic dans les études en première ligne métastatique dans les essais CRYSTAL (FOLFIRI vs FOLFIRI + cetuximab), OPUS (FOLFOX4 vs FOLFOX4 + cetuximab) et COIN (chimiothérapie à base d'oxaliplatine associé au 5FU ou à la capécitabine selon



le choix de l'investigateur) (respectivement Bokemeyer C. et *al.*, abstr. 3506 ; Maughan TS. et *al.*, abstr. 3502). En revanche il paraît important de préciser que ce caractère péjoratif n'est présent qu'au sein des cancers colorectaux sans instabilité microsatellitaire c'est-à-dire dans les tumeurs dites MSS (Microsatellite Stable) ou pMMR (pour proficient MMR). Dans ce groupe de tumeurs « BRAF muté MSS », le profil d'expression génique semble être par ailleurs caractéristique et homogène (Tejpar S. et *al.*, abstr. 3505). Ce caractère péjoratif n'existe pas dans les tumeurs « BRAF muté MSI », dont le pronostic rejoint celui des tumeurs BRAF non muté. A ce titre rappelons, que dans les tumeurs MSI, dont le pronostic favorable est maintenant bien établi, les mutations de BRAF servent à distinguer les cancers MSI sporadiques (si mutation de BRAF) des cancers MSI héréditaires (jamais muté pour BRAF !). Il reste maintenant à comprendre pourquoi la mutation du gène BRAF est délétère dans un certain groupe de cancer colorectal seulement.

Une partie de ces études a également souligné que les mutations de BRAF ne pouvaient être considérées à l'heure actuelle comme un facteur prédictif de résistance aux anti-EGFR (Bokemeyer C. et *al.*, abstr. 3506). Dans les essais CRYSTAL et OPUS poolés, la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse se sont avérés supérieurs de façon statistiquement significative dans les groupes chimiothérapie + cetuximab comparativement aux groupes chimiothérapie seule dans la population totale et chez les patients porteurs de tumeurs BRAF non mutées. Au sein des patients porteurs de tumeurs BRAF mutées, l'addition de cetuximab pourrait apporter un bénéfice mais la différence n'atteint la significativité, sans doute en raison de la faiblesse des effectifs. Si la mutation de BRAF est un facteur de mauvais pronostic, dans cette population (KRAS sauvage, BRAF muté), la décision de prescrire le cetuximab ne doit donc cependant pas être fondée sur l'existence d'une mutation de BRAF.

Instabilité microsatellitaire

Rappelons que ce statut particulier concerne 15% des

cancers colorectaux dans un contexte soit sporadique, soit héréditaire (syndrome de Lynch). Il est facilement objectivable par immunohistochimie et biologie moléculaire. Trois études présentées lors de ce congrès ASCO 2010 ont souligné une nouvelle fois l'impact pronostique favorable, en terme de récurrence, de l'instabilité microsatellitaire (ou profil dMMR pour déficient MisMatch Repair) (Hutchins G. et *al.*, abstr. 3517, Sinicrope F. et *al.*, abstr. 3519, Kim GP. et *al.*, abstr. 3518). L'histoire naturelle des cancers MSI a par ailleurs été précisée montrant une proportion plus élevée de récurrences intra-abdominales (Sinicrope F. et *al.*, abstr. 3519) et un impact pronostique favorable maintenu au cours de l'évolution naturelle de la maladie que les patients aient reçu ou non une chimiothérapie adjuvante par 5-FU après exérèse de la tumeur primitive (Kim GP. et *al.*, abstr. 3518). Les raisons du pronostic plus favorable des tumeurs MSI restent encore à établir, mais la réponse immune et le statut ganglionnaire semblent être une piste prometteuse. A ce titre, une communication affichée de Fléjou et *al.* a souligné qu'un plus grand nombre de ganglions lymphatiques était objectivé dans les pièces de résections chirurgicales de cancer colorectaux MSI que dans les cancers colorectaux MSS, notamment dans les cancers du côlon droit, dans les cas sans ganglion métastatique et lors d'une perte d'expression d'hMLH1 (Fléjou et *al.* abstr. 3607).

La valeur prédictive du statut MSI a aussi fait l'objet de plusieurs travaux. Deux études ont confirmé l'absence de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par 5-FU en cas de tumeurs MSI stade II (Kim GP. et *al.*, abstr. 3518, Sinicrope F. et *al.*, abstr. 3519). Ces données confirment ainsi l'intérêt du 5-FU chez les patients ayant un statut MSS seulement.

Hétérogénéité tumorale

Le problème de l'hétérogénéité tumorale a été soulevé pour expliquer les résultats négatifs de l'essai en phase adjuvante du cetuximab, évaluant l'apport de cette thérapeutique ciblée à l'association oxaliplatine, 5FU et acide folinique (Alberts SR. et *al.*, abstr. 3507 ; Goldberg RM. et *al.*, abstr. 3508). Cette hétérogénéité tumorale ne concernait pas l'éva-



luation du statut KRAS, dont on sait qu'il reste stable au cours de la progression tumorale dans la très grande majorité des cas, mais la disparité potentielle entre la tumeur primitive et la maladie micro-métastatique. A ce titre, le phénomène dit de « transition épithélio-mésenchymateuse » (ou TME) a été incriminé. Ce processus évoqué par certains comme le « starter » de la dissémination métastatique comporterait des transformations phénotypiques rendant ainsi les cellules micro-métastatiques différentes de celles de la tumeur originelle. La perte d'expression de certains marqueurs, comme l'expression membranaire de l'EGFR, aboutirait à rendre les cellules tumorales naturellement résistantes aux anticorps anti-EGFR. Dans cette hypothèse, il paraît incontournable de mieux caractériser les attributs phénotypiques des cellules micro-métastatiques en vue de mieux sélectionner les biothérapies à évaluer en situation adjuvante.

Démembrement et signature moléculaires des cancers colorectaux

Le démembrement moléculaire entrevu l'année passée à l'ASCO laissant penser que les cancers colorectaux de stade II et III étaient deux maladies différentes liées à leurs altérations moléculaires spécifiques, a été remis en question cette année. Arnaud Roth avait montré en 2009 que les stades II et III exprimaient avec des fréquences différentes une série de profils moléculaires et immunohistochimiques, avec un effet pronostique stade- spécifique suggérant qu'il s'agissait de maladies distinctes plutôt que d'étapes séquentielles dans un continuum pathologique (impact pronostique favorable du statut MSI pour les stades II, impact défavorable de la surexpression de p53 et de la sous-expression de SMAD4 pour les stades III) (Roth AD. et *al.*, J Clin Oncol 2010). Une étude translationnelle portant sur un peu moins de 1500 tumeurs issues de cinq essais de chimiothérapie adjuvante du NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) s'est attachée à comparer les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires des cancers coliques de stade II à celles des cancers du stade III. Il existait significativement plus de cancers MSI et de type mucineux

(type histologique classiquement plus fréquent dans les cancers MSI) parmi les stades II et le phénotype MSI était davantage pronostique dans ce sous-groupe. En revanche, l'expression de 375 gènes liés au cancer mesurée par RT-PCR était comparable entre les stades II et III. Seuls quarante cinq gènes étaient différenciellement exprimés entre les stades II et III. De plus, l'expression de quarante-huit gènes liés à la récurrence (présenté à l'ASCO 2009 par David Kerr) était tout à fait comparable entre les stades II et III, y compris l'expression des douze gènes du score de récurrence (score lui-même calculé à partir des données d'expression de douze gènes en RT-PCR sur une série de 506 cancers coliques de stade II) (O'Connell MJ. et *al.*, abstr. 3503). L'ensemble de ces dernières données ne plaide donc pas en faveur du démembrement des cancers colorectaux de stade II et III en 2 maladies distinctes.

A côté des efforts réalisés pour démembrement le cancer colorectal et comprendre son hétérogénéité clinique et biologique, des tentatives d'intégration de signatures moléculaires à la clinique sont régulièrement proposées. Dans ce cadre, des comparaisons entre les outils dont dispose le clinicien en cancérologie digestive et mammaire sont souvent établies, comparaisons associées au regret de ne





pas pouvoir disposer d'éléments prédictifs et pronostiques aussi puissants dans le cancer colorectal que dans le cancer du sein. Le test coloprint® (équivalent du mammaprint® dans le cancer du sein) n'est pas apparu comme un facteur pronostique indépendant sur une série rétrospective de 233 cancers colorectaux de stade I à III. En revanche, le coloprint® était le seul facteur pronostique indépendant permettant de prédire les récidives à distance alors que les autres facteurs histopronostiques conventionnels des cancers stade II ne l'étaient pas dans cette population. (Rosenberg R. et *al.*, abstr. 3513). Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'utilité de ce test.

Si les informations liées à la tumeur demeurent essentielles pour une stratégie d'individualisation des traitements, celles liées à l'individu apparaissent tout aussi capitales. Ces informations, en relation avec des caractéristiques de l'ADN normal ou constitutionnel, ont été principalement étudiées dans le cancer colorectal pour définir des toxicités potentielles à différentes chimiothérapies, mais elles permettraient aussi d'identifier un profil génétique associé au risque de récurrence. Des puces dites pangéniques ont été utilisées pour l'analyse simultanée de plus de 300000 polymorphismes de type SNP (single nucleotide polymorphism, consistant au remplacement d'un nucléotide habituel par un autre) dans une population comparable de 947 patients. Des étapes de validation successives sur 3000 malades ont permis in fine de ne retenir qu'un seul SNP situé sur le bras court du chro-

mosome 2 près du gène ACTR2 impliqué dans les processus de migration et d'invasion cellulaires. Ces données renforcent la notion d'un risque de récurrence non seulement lié à la tumeur, mais aussi à la constitution génétique de l'individu (Walther A et *al.*, abstr. 3514).

A l'instar de ce qui se déroule dans le sein, l'identification de nouveaux marqueurs moléculaires prédictifs, par puces d'expression pangéniques pour sélectionner les patients qui bénéficient réellement de traitements systémiques, est en développement. Une étude portant sur 956 tumeurs a permis d'identifier un score génique qui, associé au statut ganglionnaire, permet de prédire le bénéfice du traitement adjuvant par oxaliplatine. Trois groupes de patients ont ainsi pu être identifiés : un premier groupe de très bon pronostic incluant des patients avec ganglions négatifs (N-) avec score génique de bas risque ne bénéficiant pas de l'oxaliplatine par rapport au 5-FU seul, un deuxième groupe incluant les patients avec ganglions positifs (N+) avec score génique de bas risque et les patients N- avec score génique de haut risque ne bénéficiant pas non plus de l'oxaliplatine, un troisième groupe incluant les patients N+ avec score génique de haut risque bénéficiant davantage de l'oxaliplatine par rapport au 5-FU seul. Ces résultats intéressants méritent d'être validés sur d'autres séries indépendantes de malades traités de façon similaire (Pogue-Geile KL. et *al.*, abstr. 3516).





Tumeurs stromales gastro- intestinales (GIST)

○○○ Pr. O. Bouché, CHU R. Debré
Reims

Parmi les nombreux résultats rapportés, ceux de 3 essais de phase III étaient intéressants sur le plan clinique mais aussi sur le plan biologique (facteurs pronostiques et prédictifs).

1) Imatinib en situation adjuvante (Corless et al., abstract 10006)

Les résultats actualisés de l'étude américaine ACOSOG Z9001, qui avait permis l'AMM de l'imatinib en adjuvant, étaient très attendus notamment concernant le rôle prédictif du statut mutationnel. Si la lecture de l'abstract nous laissait sur notre faim, la présentation orale de C. Corless a été très claire et instructive. Les messages importants ont été les suivants :

- ▶ L'impact significatif de l'imatinib sur la survie sans rechute (SSR) se maintenait après un suivi médian de 20 mois : SSR à 2 ans de 74% (bras placebo) vs 91% (bras imatinib) ;
- ▶ La classification histo-pronostique de Miettinen (index mitotique, taille mais aussi localisation) était valide pour l'indication adjuvante de l'imatinib avec un risque de rechute à 2 ans diminué chez les patients à risque intermédiaire et à haut risque de rechute (ce qui correspond à l'AMM européenne) ;
- ▶ Parmi les 513 patients analysables (72% de la population globale), le statut mutationnel était pronostique mais surtout prédictif de l'efficacité de l'imatinib. Le bénéfice

de l'imatinib était significatif chez les 346 patients ayant une GIST mutée sur l'exon 11 de KIT y compris pour les délétions 557-558 avec une SSR à 2 ans de 65% pour le bras placebo vs 91% pour le bras imatinib (HR 3,42 ; $p < 0.001$). En revanche, l'imatinib n'avait pas d'effet significatif pour les patients avec GIST Wild Type (64 patients), avec mutation D842V de PDGFR (28 patients) et avec mutation sur l'exon 9 de KIT (35 patients).

Au total, il n'est pas certain que les patients ayant une GIST avec une mutation autre que l'exon 11 de KIT bénéficient de l'imatinib en situation adjuvante. Cependant, C. Corless a conclu qu'il était trop tôt pour moduler l'indication du traitement adjuvant par imatinib selon le génotype tumoral compte tenu des faibles effectifs et du suivi trop court. Les résultats des études européennes sont maintenant attendus avec impatience.

2) Imatinib première ligne GIST avancée : étude BFR14

► Résultats à 5 ans (I. Ray-Coquard et al., abstract n° 10032)

L'étude française BFR14 posait la question de la possibilité d'un arrêt de l'imatinib chez des patients avec GIST métastatiques non progressives sous imatinib. L'objectif « théorique » de cette pause était d'une part d'éviter l'apparition d'une résistance tumorale et d'autre part de sélectionner les patients en réponse complète. Il est en effet très difficile en imagerie de différencier une réponse partielle d'une réponse complète. Après la déception des résultats à 1 an puis 3 ans, cette étude sur un petit effectif de 24 patients encore non progressifs après 5 ans, démontrait que la majorité des patients du bras arrêt thérapeutique étaient de nouveau en progression avec une médiane de survie sans progression (SSP) de 12,6 mois (soit supérieure de 5 mois par rapport aux 2 randomisations précédentes). Malgré une sélection des patients longs répondeurs, l'arrêt de l'imatinib semble impossible à proposer en routine chez les patients métastatiques. Un an après la randomisation des patients dans le bras poursuite après 5 ans de traitement la SSP était de 100%. Si la SSP est en médiane de 24 mois, il semble que les probabilités d'échappement sous traitement diminuent avec la durée de son administration et qu'un



plateau soit obtenu après 5 ans de traitement. Si le terme de guérison reste inadéquate, le terme de rémission complète prolongée apparaît donc acceptable.

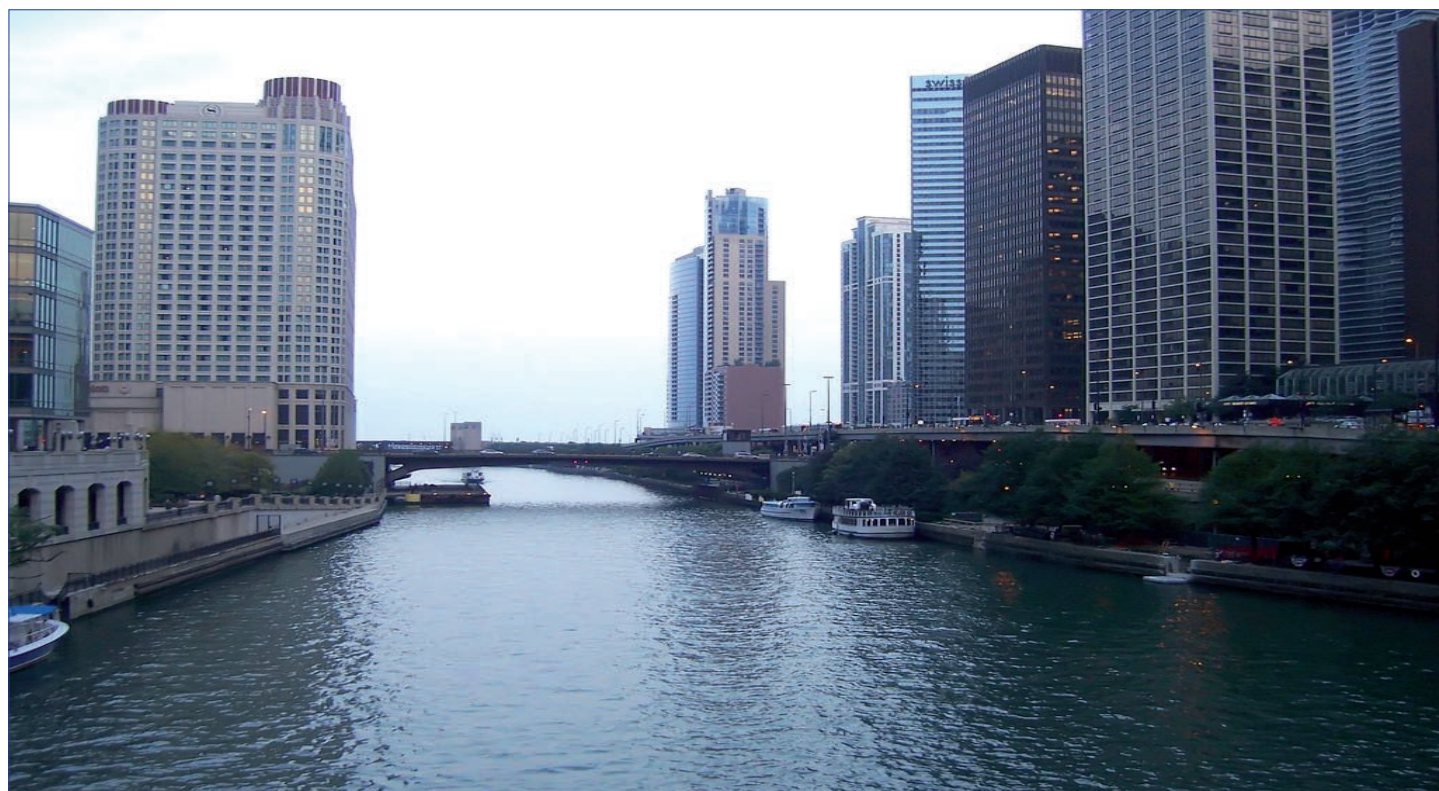
► **Impact du type de mutation KIT exon 11 (JY. Blay et *al.*, abstract n°100019) (Le Cesne et *al.*, abstract n°10033)**

Nous connaissons l'importance pronostique et prédictive de la localisation des mutations sur les exons ; l'ère prédictive du plus petit avec analyse des codons est proche... L'objectif était d'évaluer la valeur prédictive du type de la mutation observée sur l'exon 11 de KIT parmi la population des patients de l'étude BFR14 sans interruption de l'imatinib. Parmi les 143 patients mutés sur l'exon 11, seul le sous groupe de patients avec une mutation dite G2 située entre les codons 555 et 559 (en excluant les délétions 557-558) avait une survie sans progression plus courte sans différence significative en terme de la survie globale. Ces résultats doivent être confirmés sur de plus grand effectif avant qu'une application clinique soit possible pour sélectionner le type d'inhibiteur KIT et sa dose. Dans le groupe arrêt thérapeutique, les patients avec une délétion des codons 557-559 de l'exon 11 de KIT gardaient une sensibilité très prolongée à la reprise de l'imatinib. Il semble ainsi intéressant pour ces patients de

ne jamais arrêter l'imatinib.

3) Nilotinib pour les GIST réfractaires//intolérantes à l'imatinib et sunitinib. (Reichardt et *al.*, abstract n°10017)

Le nilotinib est un inhibiteur tyrosine kinase (TK) de 2^{ème} génération actif sur KIT, PDGFR et Bcr-Abl déjà indiqué dans la LMC. L'étude ENESTg3 était un essai de phase III randomisé (2 : 1) ayant inclus 248 patients, comparant le nilotinib seul aux meilleurs traitements de support chez des patients en 3^{ème} ligne de traitement. Les résultats négatifs mais critiquables expliquent certainement la sélection seulement en poster discussion. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car la population était très hétérogène avec un nombre important de patients qui avaient reçu plus de 2 lignes thérapeutiques. Par ailleurs, dans le bras avec traitement symptomatique seul, les patients recevaient le plus souvent un inhibiteur TK. Une analyse exploratoire des « vrais 3^{èmes} lignes » retrouvait un bénéfice en survie globale chez les 197 patients prétraités par seulement 2 lignes (405 vs 280 jours ; HR 0,67 ; p=0.02). Cet essai négatif ne permet donc pas d'exclure une efficacité du nilotinib.





Tumeurs endocrines digestives : traitement antiangiogénique et imagerie fonctionnelle

○○○ Pr E. Mitry, CHU Ambroise Paré, Boulogne

Trois études évaluant des traitements antiangiogéniques ont été présentées lors d'un Clinical Science Symposium dédié aux tumeurs endocrines (TE) digestives.

Les résultats importants de l'étude de phase III montrant que le sunitinib améliore la survie sans progression et la survie globale des TE pancréatiques évolutives par rapport au placebo, déjà présentés à l'ESMO 2009 et à l'ASCO GI 2010, ont été à nouveau rapportés (Niccoli, Abstract 4000). L'objectif principal de l'étude, montrer une amélioration significative de la survie sans progression après traitement par sunitinib, a été atteint dès l'analyse intermédiaire

portant sur 112 patients (sur les 340 initialement prévus). La survie sans progression médiane était de 11,4 mois pour les patients recevant le sunitinib, contre 5,5 mois dans le groupe placebo (HR = 0,418 ; $p=0,0001$). La survie médiane n'était pas atteinte mais l'analyse statistique montrait un bénéfice significatif en faveur du groupe traité par sunitinib (HR=0,409 ; $p=0,02$) (Figure 1). La tolérance du traitement à la dose de 37,5 mg par jour en continu était acceptable.

Le pazopanib (800 mg/j PO), une autre molécule inhibitrice de tyrosine kinase antiangiogénique au profil proche de celui du sunitinib (anti-VEGFR, anti-PDGF, anti-cKit)

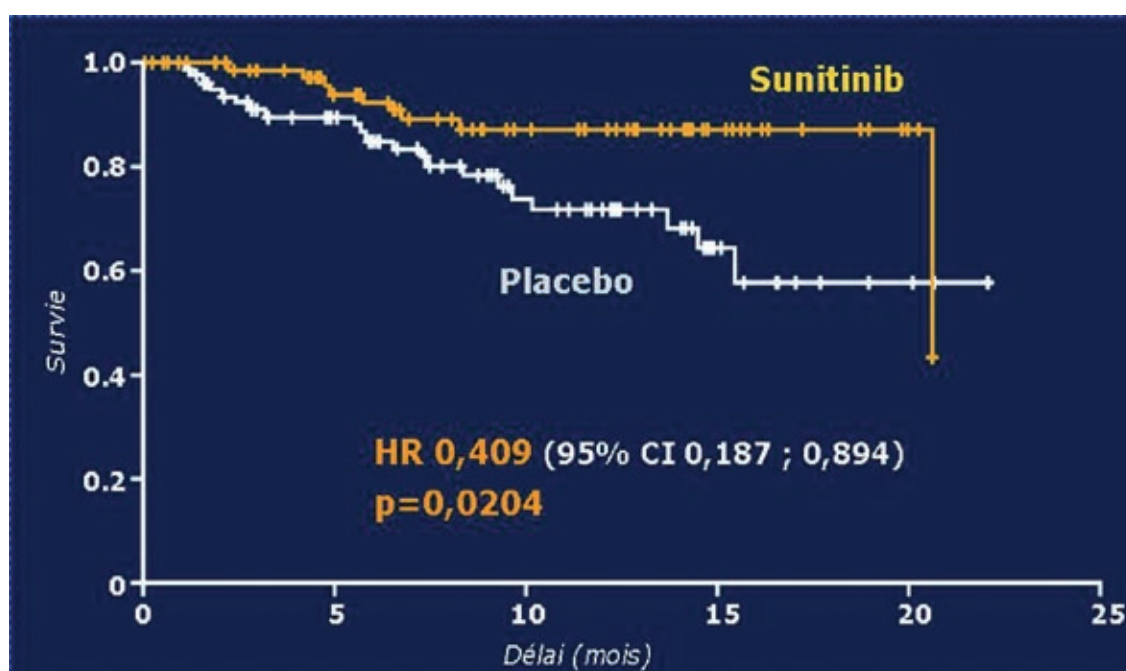


FIGURE 1. ETUDE SUNITINIB VERSUS PLACEBO.
SURVIE GLOBALE (NICCOLI, ABSTRACT 4000)



semble efficace, en association à l'octréotide retard, dans le traitement des TE pancréatiques, mais pas dans celui des TE du tube digestif (Phan, Abstract 4001). En effet, dans une étude de phase II ayant inclus 52 patients, aucune réponse objective (RO) (l'objectif principal de l'étude) n'a été observée chez les patients ayant une TE du tube digestifs alors que le taux de RO était de 20% avec une survie sans progression médiane de 14,2 mois en cas de TE pancréatique.

L'association bevacizumab (15 mg/kg/3 sem) et everolimus (10 mg/j) semble faisable, bien tolérée et peut-être synergique si l'on en croit les résultats d'une étude de phase II ayant inclus 36 patients. Le taux de contrôle tumoral était

de 90% (dont 21% de réponses partielles), la survie sans progression médiane de 14,6 mois et la survie à 2 ans de 90%. Les données présentées étaient cependant encore préliminaires et ne permettent pas de conclusion définitive (Yao, Abstract 4002).

Ces deux dernières études ont utilisé l'imagerie fonctionnelle par tomographie par émission de positons pour évaluer de façon précoce l'action anti-angiogénique des traitements grâce à différents paramètres dynamiques (évolution du débit et du volume sanguin tumoral en particulier) qui paraissent corrélés et prédictifs de la réponse au traitement (Figure 2).

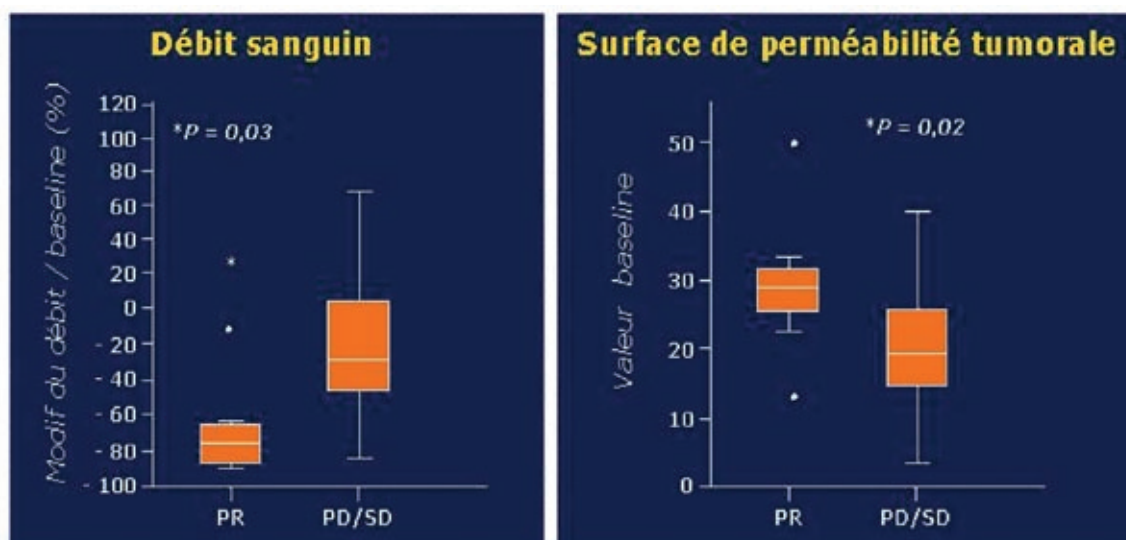


FIGURE 2. CORRÉLATION ENTRE LES PARAMÈTRES D'IMAGERIE FONCTIONNELLE ET LA RÉPONSE TUMORALE (YAO ABSTRACT 4002)

>>> PROCHAIN CONGRÈS ASCO <<<



47TH ASCO ANNUAL MEETING

June 3 - 7, 2011
Mc Cormick Place
CHICAGO

Rédacteur en chef : E. Mitry

Comité de rédaction : Th. Aparicio, F. Bibeau, V. Boige, O. Bouché, R. Guimbaud, J-L. Legoux, C. Mariette, P. Michel, E. Mitry

Coordination : Cécile Girault

Date de parution : septembre 2010

Réalisation graphique : Atelier Isatis

ISSN : en cours