

SOMMAIRE

- p 2 - 3 **CANCER DE L'ŒSOPHAGE ET DE LA JONCTION OESOGASTRIQUE**
Christophe Mariette
- p 3 - 6 **CANCER GASTRIQUE**
Rosine Guimbaud
- p 6 - 7 **CANCER COLORECTAL OPÉRABLE**
Julien Taïeb
- p 8 **CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE**
Pascal Artru
- p 9 - 11 **CANCER DU RECTUM**
Gérard Lledo
- p 12 **CANAL ANAL**
Astrid Lièvre
- p 12 - 13 **CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE**
Astrid Lièvre
- p 14 **TUMEURS DES VOIES BILIAIRES**
Emmanuel Mitry
- p 14 - 15 **TUMEURS NEURO-ENDOCRINES DIGESTIVES**
Emmanuel Mitry
- p 15 **GIST**
Astrid Lièvre

2011 ASCO
ANNUAL MEETING
3-7 JUIN, CHICAGO



Cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique

Ch. Mariette, CHU de Lille

Après un congrès 2010 faste pour le cancer de l'œsophage avec présentation des études de phase III française FFCD 9901 et hollandaise Van der Gaast *et al.*, le cru 2011 a été beaucoup plus pauvre avec seulement quelques phases II d'intérêt résumées ici.

Alors que les schémas ECF ou ECX sont un standard en Europe en périopératoire pour les adénocarcinomes de la jonction œsogastrique (AJOG) et de l'estomac, une équipe allemande (P.C.Thuss-Patience *et al.*, abstract 4053) a rapporté les résultats d'un essai de phase II testant le bénéfice sur le taux de résection chirurgicale complète d'une chimiothérapie périopératoire par DCX, le docétaxel ayant montré son intérêt en phase métastatique. 51 patients porteurs d'un adénocarcinome de l'œsophage, de la JOG (61%) ou de l'estomac ont reçu 3 cycles en préopératoire et 3 en postopératoire de DCX (D 75 mg/m² J1, C 60 mg/m² J1, X 1875 mg/m²/j J1-J4) avec administration de facteurs de croissance à la demande. 94% des patients ont reçu le schéma en préopératoire, beaucoup moins comme attendu en postopératoire (53%), avec une toxicité de grade 3-4 marquée mais acceptable (neutropénie 79%, leucopénie 47%, neutropénie fébrile 22%, diarrhée 12%, perte d'appétit 6%, nausées 6%). Le taux de résection complète était élevé (90,2%) avec un taux de réponse histologique complète de 13,7%. La mortalité était nulle avec un taux de morbidité postopératoire de 29,4%. Les auteurs concluent que ce schéma thérapeutique est faisable, avec une efficacité intéressante, le taux moyen de réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante étant habituellement de 8%. Les facteurs de croissance

devraient être utilisés de façon systématique, ce que l'on savait déjà de la situation métastatique.

Une phase II similaire a testé l'intérêt d'un schéma par DCF (D 75 mg/m² J1, C 75 mg/m² J1, 5FU mg/m²/j J1-5) dans les carcinomes épidermoïdes de stade II ou III avec administration de 3 cycles préopératoires chez 44 patients (H. Hara *et al.*, abstract 4060). L'objectif principal de réalisation du schéma thérapeutique complet était atteint avec un taux de 90,5%, au prix d'un taux de neutropénie élevé (83%) mais sans augmentation de la morbi-mortalité postopératoire. Le taux de réponse objective était de 60% avec un taux de réponse histologique complète élevé de 22%. Ce schéma semble donc prometteur, sous réserve du faible nombre de patients traités.

La tomographie à émission de positrons (TEP) encore et toujours dans l'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie (A. Suzuki *et al.*, abstract 4055). 209 patients traités par radiochimiothérapie exclusive pour cancer de l'œsophage ont bénéficié d'une TEP pré-traitement et d'une TEP 5 à 6 semaines en post-traitement et évalués rétrospectivement. Seule la TEP post-traitement était liée de façon significative à la survie globale (p=0,01) et à la survie sans récurrence (p=0,004) et était un facteur indépendant de survie en analyse multivariée. Les auteurs concluent que plus la SUV post-traitement est élevée plus mauvais est le pronostic.

Enfin les résultats consolidés de l'étude française de phase II ERAFOX (L. Dahan *et al.*, abstract 4072), testant la faisabilité et l'efficacité d'une radiochimiothérapie par Folfox potentialisée par du cetuximab (C) dans les cancers de l'œsophage de stade III des deux types histologiques, ont été rapportés. Le schéma thérapeutique correspondait à 2 cycles de Folfox (ox 85 mg/m²/J1, AF 400 mg/m²/J1, 5FU 2400 mg/m²/J1-2) + C 400 mg/m² puis 250 mg/m² puis une radiothérapie à visée exclusive de 50,4 Gy + Folfox + C. Avec 74 patients traités sur 80 inclus, l'objectif primaire de plus de 50% de réponse objective était atteint (77,2%) avec une toxicité de grade 3-4 marquée par des neutropénies dans 28,4% des cas, une œsophagite dans 13,5% des cas, un rash cutané dans 10,8% des cas et une allergie dans 8,9% des cas, avec un décès toxique par hémorragie sur



œsophagite. Les médianes de survie sans progression et globale étaient de 13,8 et 21,6 mois respectivement. Les auteurs concluent que le schéma thérapeutique est faisable et efficace. On pouvait néanmoins attendre des preuves d'efficacité plus

probantes de ce schéma d'une part et la place de la chirurgie, a priori laissée au libre choix de l'investigateur (24% des patients ont eu une résection du primitif), restait floue d'autre part.



Cancer gastrique

R. Guimbaud, CHU de Toulouse

En adjuvant : deux études de phase III qui renforcent les standards asiatiques et nord-américains et confortent nos options.

(Bang Y et al., Abs. #4002 ; Fuchs CS et al., Abs. # 4003)

Depuis les études MAGIC et ACCORD2, le traitement complémentaire standard des cancers gastriques résecables en Occident est la chimiothérapie péri-opératoire. Cette dernière y a détrôné la radiochimiothérapie post-opératoire qu'avait établie l'étude intergroupe nord-américaine il y a 10 ans (J. Mac Donald et al. NEJM 2001), la réservant préférentiellement aux cas n'ayant pu bénéficier de l'approche péri-opératoire (chez des malades dont l'état général et nutritionnel restait compatible avec un tel traitement)... et dont le curage ganglionnaire semblait sous-optimal.

La chimiothérapie adjuvante post-opé-

ratoire, jamais convaincante chez nous, est cependant le standard au Japon notamment avec l'étude de Sakuramoto et al. (NEJM 2007) démontrant l'efficacité d'une monothérapie 5-FU (S1) administrée pendant 1 an en post-opératoire. L'étude CLASSIC (Corée, Chine et Taiwan), présentée à la session orale cette année, vient conforter ce standard asiatique (Bang Y. et al., Abs. #4002). Mille trente cinq malades, non pré-traités par chimio ou radiothérapie et opérés d'un cancer gastrique stade II ou III avec curage D2 (46 ganglions en moyenne !) dans les 6 semaines précédentes, ont été randomisés entre chimiothérapie post-opératoire (XELOX 8 cures ; 6 mois) et absence de traitement complémentaire. L'objectif principal était largement atteint avec une survie sans récurrence à 3 ans supérieure chez les malades traités par XELOX (74 vs 60% ; HR 0,56 ; 95CI 0.44 - 0.72 ; $p < 0,0001$) ; les données de survie

globale (objectif secondaire) ne sont pas encore matures les résultats étant issus d'une analyse intermédiaire à 266 événements. Les toxicités de grade 3 et 4 survenaient chez la moitié des malades mais leur impact clinique semblait plus réduit avec 15% d'évènements indésirables graves.

Les asiatiques voient ainsi leur standard renforcé. A eux de définir si leur schéma de chimiothérapie doit ou non comporter de l'oxaliplatine (6 mois) ou rester au 5-FU seul (1 an), cet essai ne permettant pas de répondre à la question et rapportant des écarts similaires de survie sans récurrence (avec cependant un Hazard Ratio encore un peu majoré par rapport à celle de Sakuramoto ; HR : 0,62). Pour nous cette étude renforce clairement une option, déjà suggérée par la méta-analyse du groupe GASTRIC (JAMA 2009), chez les malades n'ayant pas reçu le traitement standard par chimiothé-



rapie péri-opératoire et ne relevant pas (curage ganglionnaire extensif de bonne qualité) ou ne pouvant pas recevoir de radio-chimiothérapie post-opératoire souvent trop toxique.

Du côté Outre-Atlantique, la radiochimiothérapie post-opératoire a été revisitée avec l'étude GALGB80101. Le schéma présenté par J. Mac Donald il y a 10 ans comprenait une cure de FUFOL suivie de la radio-chimiothérapie concomitante (45 Gy + 7 jours de FUFOL) puis de nouveau de 2 cures de FUFOL. Efficace mais... certainement améliorable et toxique ! La faute (au moins en partie) au FUFOL bolus obsolète et depuis longtemps connu comme pourvoyeur de toxicité et d'efficacité sous-optimale ?

L'intergroupe américain avait donc rapidement prévu d'évaluer une nouvelle version optimisée faisant appel au schéma standard ECF (étude GALGB 80101 - Fuchs CS et *al.*, # 4003). Cinq cent quarante six malades ont été randomisés de 2003 à 2009 entre le bras « Mac Donald » standard (avec cependant une modification du schéma de radiochimiothérapie concomitante où le 5-FU était administré en continu à la dose de 200 mg/m²/j) et le bras expérimental où le FUFOL laisse sa place à l'ECF (1 cure avant et 2 cures après la radio-chimiothérapie concomitante). Ce bras expérimental avec ECF a permis d'améliorer la tolérance (toxicité grade 4 : 26 vs 40% avec notamment moins de toxicité muqueuse (diarrhée et mucite) et de décès toxiques (<1% vs 3%) mais pas l'efficacité : la survie globale (objectif principal) étant non supérieure (37,8 vs 36,6 mois, HR : 1,03, $p = 0,8$) de même que la survie sans récurrence (28 vs 30 mois).

L'amélioration du profil de tolérance est

bien sûr une avancée ; on reste néanmoins déçus de l'absence d'amélioration de l'efficacité... ne serait-ce que par le biais d'une meilleure compliance facilitée par la moindre toxicité. Il faut avouer que l'on a du mal à adhérer parfaitement à cette étude où la prise en charge thérapeutique globale est parfois critiquable avec 15% de déviations majeures au protocole et 40 à 50% des malades chez lesquels moins de 15 ganglions sont retrouvés sur la pièce opératoire (contrastant bien sûr avec les 46 ganglions de l'étude CLASSIC !).

Néanmoins la radio-chimiothérapie post-opératoire restant indiquée chez certains patients pour lesquels un traitement péri-opératoire n'a pas été entrepris et pour lesquels le curage ganglionnaire a été sous-optimal, elle devrait dans ces cas être réalisée selon un schéma optimisé avec ECF. En France, les cliniciens peu convaincus par l'apport de l'épirubicine et par la lourdeur des perfusions continues de 5-FU du schéma ECF en resteront peut-être (sûrement ?) à la version LV5FU2 déjà recommandée dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive...

Dans le domaine des thérapeutiques complémentaires, citons aussi :

- Le travail du groupe FRENCH (Mariette C. et *al.*, #4036) présenté en poster, concernant l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie néo-ajuvante du sous-groupe des cancers gastriques à cellules indépendantes. Dans cette analyse rétrospective multicentrique (1997 à 2009), 171 patients traités par chimiothérapie néoadjuvante (essentiellement par polychimio à base de

5FU et platine) étaient comparés en intention de traiter à 753 malades opérés d'emblée ; 62% et 31% respectivement recevant une chimiothérapie post-opératoire. La chimiothérapie néo-ajuvante, pour ce type de cancer, apparaissait sans bénéfice... voire, délétère : facteur de mauvais pronostic en analyse multivariée (HR : 1,4 et $p = 0,042$) et survie inférieure (8,6 vs 12,7 mois, $p < 0,001$). De quoi se motiver pour poursuivre la stratification sur ce facteur histologique dans les études de phase III et analyser avec attention ce sous-groupe pour aboutir à des nouvelles études et/ou changements de standard thérapeutique si nécessaire.

- La confirmation du passage en phase III de l'étude phase II/III évaluant l'intérêt du bevacizumab (anti VEGF) associé à la chimiothérapie péri-opératoire des cancers gastriques et de la JEG : ECX +/- Beva (Okines A. et *al.* ; #4092) ; la phase II (n = 200) ayant permis de montrer l'absence de majoration de toxicité dans le bras expérimental.

En métastatique : quelques affirmations sur le choix à venir des associations de cytotoxiques par des études de phase II (# 4018, # 4015, #4019, # 4131) et la deuxième ligne affirmée par une étude de phase III (#4004).

Plusieurs standards de polychimiothérapie peuvent être proposés en 1^{ère} ligne de traitement des formes avancées ou métastatiques de cancers gastriques. Depuis plusieurs années de « nouveaux » cytotoxiques dont le docetaxel, l'oxaliplatine et la capécitabine ont



trouvé leur place dans cette indication. Le docetaxel avait démontré un bénéfice en survie (étude V325, Van Cutsem et al., JCO 2006) alors que l'oxaliplatine et la capecitabine avaient démontré une équivalence (étude REAL2: Cunningham D. et al., NEJM 2008 ; étude ML17032, Kang et al., Ann Oncol 2009). L'association de ces cytotoxiques entre eux est vraisemblablement une voie d'amélioration des schémas de chimiothérapie actuels et devrait fournir de nouveaux candidats aux prochaines études de phase III. Encore faut-il en évaluer préalablement leur efficacité potentielle et leur tolérance dans des études de phase II.

Ce fut le but de l'étude GATE (van Cutsem et al. ; #4018), étude de phase II qui a évalué l'association de docétaxel (T), d'oxaliplatine (E) et de 5FU (IV : F) ou oral (capecitabine : X) dans une étude à 3 bras : TE vs TEF vs TEX chez 254 malades atteints de cancer gastrique avancé ou métastatique en 1ère ligne. Les résultats les plus favorables étaient obtenus par le bras « TEF » avec un temps jusqu'à progression (objectif principal) de 7,7 mois vs 5,6 (TEX) et 4,5 mois (TE) et, de surcroît, une survie globale (14,6 mois vs 11,3 et 9 respectivement) et un taux de réponse (46% vs 25% et 23% respectivement) avantageux ; sans majoration de la toxicité (toxicité grade 3 et 4 61% vs 67 et 77% respectivement).

On retiendra de cette étude :

- D'une part, que la capecitabine ne peut certainement pas se substituer au 5FU dans tous les schémas d'association au risque d'engendrer une toxicité majorée parfois très grave (ici 13% de décès vs 3,4% dans le bras

TEF !) sans apporter le gain d'efficacité souhaité.

- D'autre part, que derrière l'acronyme TEF se cache un schéma très proche du FLOT allemand (Al Batran, Ann Oncol., 2008) aussi connu sous l'acronyme « français » TFOX et qui devrait logiquement constituer l'un des bras expérimentaux de la prochaine étude intergroupe française en situation métastatique.
- Enfin, que le bon vieux 5FU ne peut pas être oublié des associations de cytotoxiques plus modernes au risque de perdre en efficacité.

On rapprochera d'ailleurs de ce dernier point, une autre étude de phase II randomisée (Richards DA. et al., # 4015) ayant évalué l'ajout du cetuximab à un schéma sans 5FU : DOCOX (associant docetaxel et oxaliplatine), sans argument d'efficacité supplémentaire du cetuximab à cette association, posant indirectement le problème de la pertinence des schémas sans 5FU. Pour ce qui est de la place du cetuximab il faudra attendre, au-delà de cette phase II, les résultats de l'étude de phase III, avec le schéma 5FU (oral) - Platine, close aux inclusions (EXPAND) mais ça ne sera pas avant l'ASCO 2013...

Coté thérapies ciblées, on peut noter aussi une phase II ayant évalué l'intérêt d'un anti-angiogène de la classe des TKI (anti VEGFR2) : l'Apatinib, à ne pas confondre avec le Lapatinib (Tyvert®) TKI anti - HER1 / HER2 ! Cette étude chinoise (Li J., # 4019) randomisée versus placebo en 3ème ligne a montré une efficacité de l'Apatinib avec une augmentation significative de la survie sans progression (objectif principal de l'étude) et une tolérance acceptable. Peut-être verra-

t-on ultérieurement une phase III, seule capable de répondre à la question.

Enfin, toujours dans le domaine des thérapies ciblées on note la confirmation du passage en phase III de l'étude phase II/III REAL3 évaluant l'intérêt du Panitumumab (anti-EGFR) associé à la chimiothérapie : EOX +/- Pmab (Chau I. et al., #4131) ; la phase II (n = 180 malades analysés / 200 inclus) ayant permis de constater un taux de réponse de 52% (pour un seuil requis à 30%) dans le bras EOX + Pmab.

Dans notre pratique clinique nous prescrivons souvent une chimiothérapie de 2ème voire 3ème ligne aux patients atteints de cancer gastrique métastatique après échec ou échappement à un traitement de 1ère ligne.

Pourtant aucune étude de phase III n'avait jusqu'à présent démontré formellement son bénéfice. C'est maintenant chose faite avec l'étude coréenne de H. Park et al. (Abs #4004) présentée à la session orale.

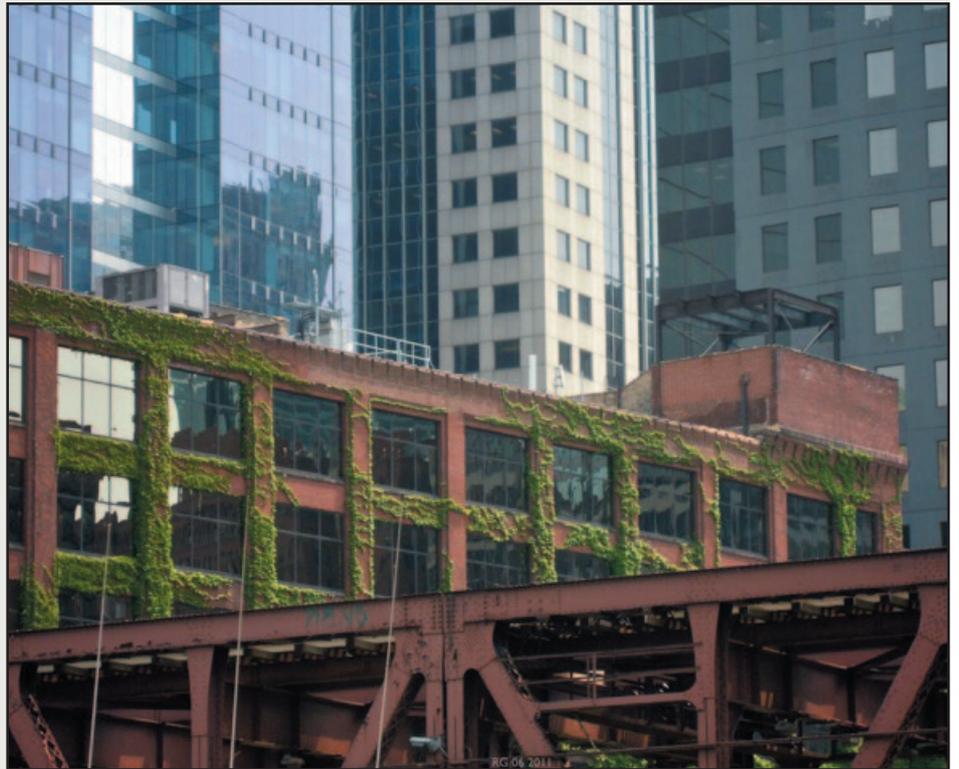
Cent quatre-vingt treize malades atteints de cancer gastrique métastatique ou localement avancé ayant déjà reçu une ligne (pour 74% d'entre eux) ou deux lignes de chimiothérapie avec 5-FU et platine, et toujours en bon état général (IP OMS 0 ou 1), ont été randomisés entre chimiothérapie et soins de confort. La chimiothérapie était soit de l'irinotécan (150 mg/m² toutes les 2 semaines) soit du docétaxel (60 mg/m² toutes les 3 semaines), laissée au choix de l'investigateur.

La survie globale (objectif principal) est meilleure chez les malades traités par chimiothérapie : 5,1 vs 3,8 mois (HR, 0.63; 95CI, 0.47 - 0.86; p = 0,004). Ce



bénéfice était retrouvé pour tous les sous-groupes (âge, sexe, PS, nombre de lignes antérieures, nombre de sites métastatiques, taux d'hémoglobine, réponse à la chimiothérapie antérieure...). L'ensemble des résultats est largement convaincant ; on regrettera seulement l'absence de données de qualité de vie.

Avec cette étude, nos pratiques cliniques de prescription de 2nde voire 3^{ème} ligne chez les malades porteurs d'un cancer gastrique avancé en bon état général se trouvent donc maintenant plus solidement confortées. Reste encore à améliorer l'ensemble des schémas et séquences reçus par les patients dont la survie au stade métastatique reste en médiane souvent encore inférieure à 1 an.



Cancer colorectal opérable

Julien Taïeb, AP-HP Hôpital Européen G. Pompidou, Paris

Stades II

(Yothers GA. et al. Abs # 3507)

Le traitement adjuvant des patients opérés d'un CCR de stade II représente depuis plus de 10 ans un sujet de controverse. En effet, le bon pronostic relatif de ces patients et le manque d'étude dédiée à cette population spécifique font que nous ne disposons que d'une seule étude positive (QUASAR) pour le 5-FU mais montrant un bénéfice relativement faible (de l'ordre de 3 %) et donc discutable. De plus, le groupe des stades II n'est pas homogène et il est aujourd'hui classique de séparer les patients dits à haut risque de récurrence de ceux dits à bas risque de récurrence en fonction de la présence ou de l'absence des critères suivants : occlusion ou perforation tumorale, tumeur dépassant la séreuse (T4), moins de 10 (ou 12) ganglions lymphatiques examinés, tumeur peu différenciée, présence d'embolus tumoraux veineux, lymphatiques ou d'engainements

péri-nerveux. Les données concernant l'intérêt d'une chimiothérapie combinée associant le 5-FU à l'oxaliplatine dans cette population sont actuellement très limitées. Une analyse poolée des patients traités dans les études du NSABP, C-05, C-06, C-07 et C-08 et posant la question de l'intérêt de l'ajout de l'oxaliplatine à une chimiothérapie à base de 5-FU et d'acide folinique a été présentée par Yothers (Yothers GA. et al. Abs # 3507). Sur les 3000 patients ainsi réunis, 901 ont reçu de l'oxaliplatine et les résultats montrent que l'oxaliplatine permet un bénéfice modéré mais non significatif en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Ce bénéfice brut était cependant pour les patients opérés d'une tumeur de stade II à haut risque de 4,4% pour la DFS à 5 ans ce qui n'est pas négligeable.

Au vu de ces données, l'utilisation d'un FOLFOX après résection d'une tumeur de stade II à haut risque de récurrence nous semble défendable si tant est que l'on arrête cette molécule si elle n'est pas parfaitement tolérée.



Stades III et thérapies ciblées

(Allegra C.J. et al. Abs # 3508)

(Andre T. et al. Abs # 3509)

(J. Huang et al. A#3522)

Depuis 2004, le standard thérapeutique après résection d'un CCR de stade III est le 5-FU associé à l'oxaliplatine. Malgré trois études internationales portant sur plusieurs milliers de malades et associant ce standard à une thérapie ciblée, aucune avancée significative n'a été réalisée depuis.

Cette année, les résultats actualisés en survie sans récurrence et survie globale, avec plus de 55 mois de suivi, de l'étude du NSABP C-08 (Allegra C.J. et al., Abs # 3508) et les analyses de sous groupes (sexe, âge, race, statut ganglionnaire) de l'étude AVANT (Andre T. et al., Abs # 3509) confirment l'absence de bénéfice à ajouter 1 an de bévacizumab aux 6 mois de FOLFOX standards. Les deux études ont par ailleurs rapporté que lorsqu'il y avait récurrence après le traitement adjuvant, la PFS des patients qui avaient reçu du bévacizumab en situation adjuvante était moins bonne que celle des patients traités par chimiothérapie seule. Cet impact sur la PFS ne se traduisait cependant pas sur la survie globale après récurrence. Aucune explication n'est pour l'instant apportée à ce phénomène mais plusieurs hypothèses ont été soulevées parmi lesquelles on retiendra l'idée que les anti-angiogéniques en adjuvant pourraient masquer un temps la détection de récurrences métastatiques, que le bévacizumab pourrait modifier la biologie des cellules tumorales ou que ces patients ne reçoivent pas de bévacizumab en première ligne métastatique. Une analyse plus complète des données de prise en charge de ces patients en situation métastatique devrait pouvoir répondre en partie à ces questions.

La seule communication surprenante est celle portant sur 146 malades de l'étude NCCTG-NO147 traités par FOLFIRI+/-cétuximab dans le premier temps de cette étude et avant que les bras comprenant de l'irinotecan ne soient fermés. J. Huang et al., (A#3522) nous rapportent les résultats de ces patients avec un suivi médian de 5 ans. Malgré un effectif de patients inadapté et très déséquilibré entre les bras, un avantage significatif en termes de PFS est noté en faveur du bras FOLFIRI-cétuximab ($n = 40$) par rapport à FOLFIRI ($n = 106$) pour l'ensemble des malades ($p = 0,04$) et pour le sous-groupe des malades KRASwt, respectivement 26 et 69 malades ($p = 0,04$)... au prix d'une augmentation de la toxicité (46% vs 68%, $p = 0,02$). De

quoi donner encore des regrets sur le développement de l'irinotecan en adjuvant et de remarquer, une fois de plus, que les thérapies ciblées semblent mieux s'associer à l'irinotecan qu'à l'oxaliplatine. Hélas le faible effectif testé ne fait que soulever une hypothèse plus que répondre à une question.

Le péri-opératoire un pari relevé par la FFCD

(Morton D. et al. Abs #3568)

En l'absence de nouvelles molécules efficaces en situation adjuvante, le clinicien doit développer de nouvelles stratégies. Le péri-opératoire a démontré son efficacité dans le traitement des cancers œsogastriques, rectaux et dans le cas des métastases hépatiques résécables d'emblée, mais n'a curieusement jamais été évalué dans la prise en charge des cancers coliques opérables. L'étude FOxTROT (Morton D. et al., Abs #3568) est une étude anglaise de phase II randomisée comparant une stratégie péri-opératoire (3 cycles de FOLFOX modifié - chirurgie - 9 cycles post-op.) à un traitement adjuvant classique (12 cures post-op.). Les patients avec tumeur KRASwt étaient également randomisés pour recevoir ou non du panitumumab (6 semaines). Au total 150 patients avec une volumineuse tumeur T3 (avec extension extramurale > 5mm) ou T4 sur le scanner initial et capables de recevoir un traitement complet (chirurgie et chimiothérapie) ont été inclus. Les objectifs de l'étude étaient la faisabilité et la tolérance du traitement péri-opératoire et la réduction tumorale. Seuls 9% des patients étaient pT2 à l'analyse histologique et tous étaient issus du bras avec chimiothérapie pré-opératoire (ypT2), laissant penser que l'évaluation scannographique de ces volumineuses tumeurs coliques est fiable. Aucune différence de morbimortalité péri-opératoire n'était rapportée entre les 2 groupes.

Deux réponses histologiques complètes (ypT0) et 8 patients classés ypT1-2 (avec réduction tumorale) étaient observés sur les 93 patients du bras péri-opératoire ; aucune réduction tumorale n'était observée chez ceux opérés d'emblée. Au niveau ganglionnaire on notait un statut N+ chez 40% des patients ayant reçu le traitement péri-opératoire contre 51% des autres. Enfin, il existait un franchissement de la séreuse chez 34% des patients traités en néo-adjuvant contre 49% chez ceux opérés d'emblée.

Ces résultats préliminaires sont encourageants et vont permettre la poursuite de ce travail original en phase III. En France, l'essai ECKINOXE soutenu par la FFCD testant les mêmes hypothèses avec le cetuximab devrait démarrer après l'été.



Cancer colorectal métastatique

Pascal Artru, Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon

Dans cette localisation phare de la cancérologie digestive, l'ASCO 2011 fut loin d'être un bon cru, n'apportant aucune modification à nos pratiques... Nous ne retiendrons donc que quelques communications originales.

Mutation KRAS G13D (Tejpar S. et al., #3511)

Sabine Tejpar, désormais aussi incontournable en séance orale à l'ASCO que son collègue Eric Van Cutsem, a présenté les résultats « poolés », issus des études OPUS et CRYSTAL, des patients traités par chimiothérapie +/- cetuximab en première ligne pour CCRM et dont la tumeur présentait une mutation KRAS G13D. Rappelons que cette mutation est peu fréquente (20% des mutations) loin derrière les mutations du codon 12 (>50%).

Sur les 83 patients retrouvés (sur 533 mutés au total) on constatait un bénéfice non significatif au traitement par cetuximab vs sans cetuximab en terme de taux de réponse (40% vs 22%, $p = 0.07$) mais pas de gain de survie sans progression ou globale. Ces résultats complètent ceux publiés dans le JAMA par un membre de la même équipe (De Roock W. et al., JAMA 2010 ; 304 :1810-20), où un plus faible effectif de patients avec cette mutation, tous traités par cetuximab avaient un meilleur pronostic que ceux avec autres mutations également traités par cet anti-EGFR.

Au total, ces résultats ne peuvent entraîner une adhésion pleine car restent parcellaires et non significatifs mais mériteraient d'être vérifiés sur un plus grand effectif (éventuellement en implémentant la base de données avec les résultats des patients identiques traités dans PRIME avec panitumumab). Ils montrent également l'importance d'un typage précis de la mutation KRAS dans l'avenir. Beaucoup de bruit pour rien ou affaire à suivre ? L'avenir nous le dira...

Pas de nouvelles biothérapies à l'horizon (#3500, 3501, 3525, 3526, 3527).

Du côté des nouvelles cibles moléculaires, pas de nouvelle piste exaltante. Les anti IGF-1R (anti récepteurs de l'Insulin Growth Factor) ont connu un échec retentissant avec 3 molécules (AMG 479, dalotuzumab, figitumumab) de 3 laboratoires différents n'apportant aucun bénéfice dans 3 phases II (#3500, 3501, 3525). Seule un anti-HGF, l'AMG 102, semblait apporter un gain d'efficacité quand il était couplé au panitumumab (#3500).

En traitement d'entretien une phase III randomisée nordique, très sous dimensionnée, ne réussissait pas à démontrer un intérêt de l'erlotinib rajouté au bevacizumab en traitement d'entretien après une chimiothérapie d'induction avec bevacizumab face au bevacizumab seul (#3526).

Cet essai pourra cependant être poolé

avec les résultats de l'essai OPTIMOX 3 du GERCOR qui se termine en France et qui pose entre autres la même question. Une phase II randomisée de 107 patients échouait également à démontrer un intérêt de l'enzastaurin (inhibiteur oral de serine-thréonine kinase) rajouté à une chimiothérapie d'entretien par LV5FU2-bevacizumab, le développement de cette molécule dans le CCRM paraissant même abandonné (#3527).

Pet-scan pas si utile ? (Moulton C. et al, #3521)

Les premiers résultats d'une étude randomisée évaluant l'apport du Pet-scan dans le bilan pré-opératoire de métastases hépatiques de CCRM résécables ont été rapportés. Cette étude canadienne randomisait 404 patients en 2/1 entre PET ou pas de PET. Les résultats préliminaires montrent que le PET a eu un apport limité ne changeant la stratégie thérapeutique que dans 8% des cas (contre 18 à 40% dans la littérature). En effet sur les 49 patients avec PET+, il s'agissait de faux positifs dans 25 cas. Dans 20 cas il y avait changement de thérapeutique soit 7,6% des malades en évitant une chirurgie inutile sur 4,9% des patients. Il faudra attendre les résultats définitifs pour voir si on peut se passer du PET dans cette indication (C. Moulton et al., #3521).



Cancer du rectum

Gérard Lledo, Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon

L'ensemble des travaux rapportés ici concerne la thématique du traitement néoadjuvant et adjuvant du cancer rectal.

Actualisation de l'étude CAO/RAO/AIO94 (Sauer et al., # 3516)

Cette étude majeure, de phase III, randomisée, allemande, publiée dans le « New England Journal of Medicine » en 2004 par Sauer et al., a été à nouveau présentée cette année à l'ASCO à la faveur d'une actualisation à 10 ans des données. Elle avait réuni 823 patients porteurs d'un cancer rectal de stade II ou III,

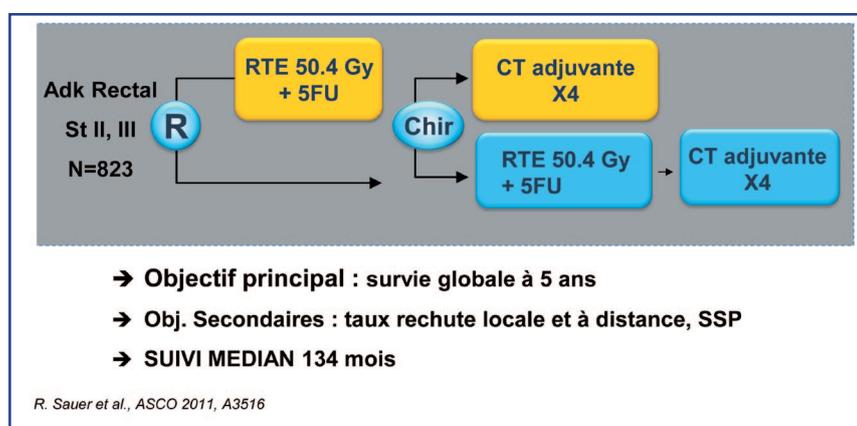


Figure 1

Cancer du rectum (néo)adjuvant : actualisation étude CAO/ARO/AIO 94

	Pre-op	Post-op	p
n	406	393	-
SG 10 ans	59.9%	59.5%	0,86
SSP 10 ans	71.4%	73%	ns
Rechute locale Après R0 À 10 ans	6.8%	10.5%	0,009
Récidive à distance	25%	25%	NS

R. Sauer et al., ASCO 2011, A3516

Tableau 1

Résultats actualisés de l'étude CAO/ARO/AIO 94

qui avaient été randomisés en deux bras (figure 1) :

► Un premier bras comportant une radiochimiothérapie pré-opératoire de 50.4 Gray associé à du 5FU suivie d'un traitement chirurgical puis d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU à raison de quatre cures.

► Le second bras ne comportait aucun traitement préalable à la chirurgie mais une radiochimiothérapie de 50,4 Gray avec 5FU, suivie d'une chimiothérapie par 5FU à raison de quatre cures, le tout réalisé uniquement en post-opératoire.

L'objectif principal était la survie globale à cinq ans, alors que les objectifs secondaires étaient le taux de rechute locale et à distance ainsi que la survie sans progression. L'actualisation présentée a bénéficié d'un suivi médian de 134 mois.

Les principaux résultats sont indiqués dans le tableau n°1. Il faut retenir essentiellement que :

► le traitement néo-adjuvant permet de réduire très significativement le taux de rechute locale à dix ans (6.8 % versus 10.5% dans le bras post-opératoire ; $p = 0.009$),

► mais que, en revanche, le taux de récidive à distance, la survie sans progression et la survie globale à dix ans apparaissent non différents (Sauer, A3516)

Équivalence du 5fluoro-uracile en perfusion continue et de la capecitabine (Rhofheinz et al., A3504)

La notion d'équivalence entre ces deux modalités d'administration du 5FU a déjà été validée par des études de phase III dans la prise en charge du cancer colo-rectal en phase métastatique ainsi que dans le traitement adjuvant des cancers coliques de stade III, et ce en monothérapie ou en association notamment avec l'oxaliplatine.

Cette notion a été étendue cette année à l'ASCO aux cancers du rectum par une étude randomisée de phase III au schéma com-



plexe, où les patients porteurs d'un cancer rectal de stade II et III étaient randomisés entre CAPECITABINE et 5FU en perfusion continue. Les patients étaient stratifiés en fonction du « timing » de leur traitement adjuvant par rapport à la chirurgie : un tiers d'entre-eux bénéficiait d'un traitement pré-opératoire par chimiothérapie, suivi d'une association de radiochimiothérapie puis d'une reprise de la chimiothérapie seule, alors que deux tiers des patients étaient d'abord opérés puis traités par radiochimiothérapie suivie d'une chimiothérapie seule (figure 2). L'objectif principal était la survie globale alors que les objectifs secondaires étaient la survie sans progression et la tolérance.

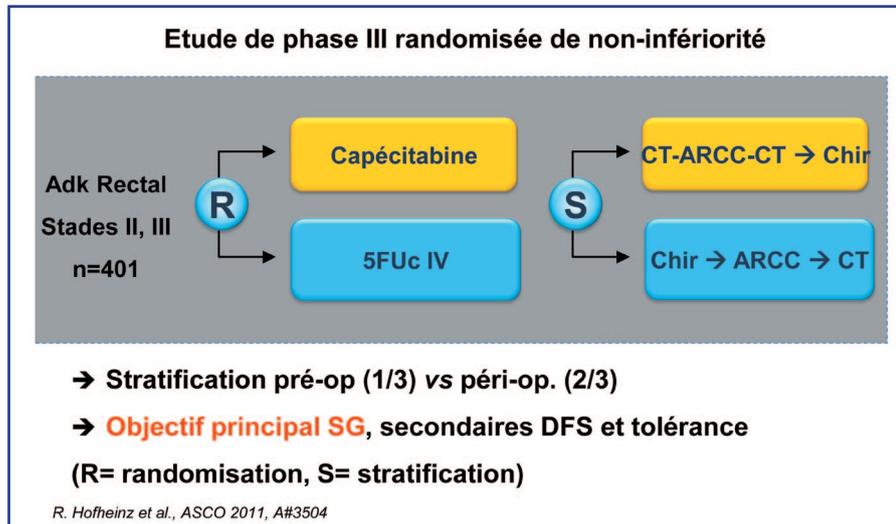


Figure 2
Traitement adjuvant des cancers du rectum :
Équivalence du 5FU continu et de la capécitabine

401 patients ont été inclus dont 392 apparaissaient évaluable, le suivi médian étant de 52 mois. Le traitement par 5FU générait plus de leucopénies alors que le traitement par capécitabine induisait plus d'asthénies, de rectites, et bien sûr de syndromes mains-pieds.

Le taux de récurrence locale était identique avec le 5FU et la capécitabine alors que le taux de survie sans récurrence à cinq ans était favorable à la capécitabine (68 % versus 54 % ; $p = 0.035$) de même que la survie globale à cinq ans (76 % versus 67 % ; $p = 0.0004$). Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude de supériorité mais d'une étude de non infériorité laquelle apparaît donc ici largement acquise (Rhofheinz, A3504).

Intérêt de l'oxaliplatine dans le traitement néo-adjuvant des cancers rectaux (Roh et al., A3503)

L'étude française ACCORD 12 de même que l'étude italienne STAR publiées dans le même numéro du « Journal of Clinical Oncology » n'avaient pas retrouvé d'avantage à adjoindre de l'oxaliplatine à un schéma néo-adjuvant par radiothérapie et capécitabine. L'étude italienne avait cependant suggéré qu'une diminution des rechutes métastatiques pourrait être apportée par l'oxaliplatine sans pouvoir le démontrer.

L'étude américaine NSAPBR04 a de nouveau testé l'intérêt de l'OXALIPLATINE en situation néo-adjuvante. 608 patients porteurs d'un adénocarcinome rectal de stade II ou III ont été randomisés dans cette étude de phase III de supériorité. Une double randomisation a été réalisée d'une part en fonction du type de fluoropyrimidine utilisé, soit oral par capécitabine, soit IV continu par 5FU et d'autre part, selon que les patients recevaient ou non de l'oxaliplatine hebdomadaire à la dose de 50mg/m². La radiothérapie délivrait 45 Gy en cinq semaines ainsi qu'un « boost » de 5,4 à 10,8 Gy. L'objectif principal était représenté par le taux de réponse complète histologique.

Alors que la première randomisation permettait à son tour de confirmer l'équivalence entre capécitabine et 5FU en perfusion continue, la seconde randomisation a confirmé les données apportées par les études française et italienne à savoir l'absence de bénéfice apporté par l'oxaliplatine en terme de réponse complète histologique (21 % avec oxaliplatine versus 19 % sans l'oxaliplatine ; $p = 0.46$). Les taux de préservation sphinctérienne et de réduction tumorale n'étaient pas non plus modifiés par l'oxaliplatine. En revanche, les patients présentaient avec ce traitement deux fois plus de diarrhées (15 % versus 7 % ; $p = 0.001$).

Il s'agit donc là d'une troisième étude négative permettant à ce jour d'établir l'absence de bénéfice à l'ajout d'oxaliplatine au traitement néoadjuvant par 5FU et radiothérapie dans la prise en charge des cancers rectaux (Roh, A3503).

Analyse poolée des essais FFCD 9203 et EORTC 22921 (Bonnetain F. et al., A3506)

Cette analyse a permis de réunir 1773 patients porteurs d'un adénocarcinome T3 ou T4, M0, situés à moins de 15 cm de la marge anale, qui avaient été traités par une radiothérapie néoadjuvante de 45 Gy associée ou non à du 5FU en perfusion continue.



En comparant les patients ayant bénéficié ou non d'une chimiothérapie associée à la radiothérapie, il est constaté que le taux de réponse complète histologique, de même que le contrôle local à trois ans sont fortement augmentés par l'adjonction de la chimiothérapie ($p < 0.0001$). En revanche, la survie sans progression à trois ans et la survie globale à cinq ans apparaissent identiques, que les patients aient ou non reçu une chimiothérapie associée à la radiothérapie néo-adjuvante (Tableau 2). Il n'y a donc pas de corrélation entre le taux de réponse complète histologique et le contrôle local d'une part et d'autre part, les taux de survie sans progression et globale. Seule la survie sans progression à trois ans apparaît prédictive de la survie globale.

Si le but de nos futurs essais en matière de traitement néo-adjuvant ou adjuvant des cancers du rectum est d'augmenter la survie globale, nous ne pourrions donc pas garder comme critère principal de jugement le taux de réponse complète histologique (Bonnetain, A3506).

	Pré Op. RCT	Pré op. RT	P
pCR	11%	4%	< 0,0001
CL à 3 ans	92,3%	84,7%	< 0,0001
SSP à 3 ans	64,3%	60,6%	0,49
SG à 5 ans	66,3%	65,9%	0,66

- Pas de corrélation entre pCR/CL et survies sans progression ou globale
- Seule la SSP est prédictive de la SG

F. Bonnetain et al., ASCO 2011, A3506

Tableau 2
Cancer du rectum :
Analyse poolée des essais FFCD 9203 et EORTC 22921

Place du cetuximab dans le traitement néo-adjuvant des cancers rectaux (Dewdney et al., A3513)

L'étude de phase II, randomisée EXPERT-C s'est intéressée chez 164 patients présentant une tumeur rectale à haut risque de l'intérêt de l'adjonction de cetuximab à un traitement néo-adjuvant par quatre cures de CAPOX réalisé avant une radiothérapie de 50,4 Gray. Les 164 patients ont été randomisés pour recevoir ou non du cetuximab en association au schéma CAPOX initial. Il faut préciser qu'ils recevaient également en post-opératoire une chimiothérapie du même type avec ou sans cetuximab en fonction du bras de randomisation initial. 60 % des tumeurs analysées étaient KRAS et BRAF sauvages. L'objectif principal était le taux de réponse complète histologique.

Chez les patients recevant du cetuximab, il était noté une amélioration du taux de réponse objective après chimiothérapie et après radiochimiothérapie ($p = 0,038$ et $p = 0,028$ respectivement). Le taux de survie globale à trois ans était de 96 % dans le bras cetuximab et 81 % dans le bras contrôle ($p = 0.035$). Ces données acquises dans la seule population des patients KRAS et BRAF sauvages, n'étaient pas retrouvées dans la population globale de l'étude. Ces résultats peuvent donc paraître encourageants et pourraient inciter à explorer davantage l'impact du cetuximab en situation néo-adjuvante par une étude de plus grande ampleur (Dewdney, A3513)

Traitements néoadjuvants et adjuvants des cancers du rectum : messages à retenir

- ▶ A l'issue de cet ASCO 2011, il apparaît que le schéma néo-adjuvant habituellement utilisé à ce jour par une radiothérapie de 50,4 Gy associée à une chimiothérapie préférentiellement par capecitabine demeure le standard.
- ▶ La capécitabine peut désormais remplacer définitivement le 5FU infusional dans cette indication, en raison de sa non-infériorité maintenant bien démontrée, l'absence d'utilisation de chambre implantable, et de sa bonne tolérance.
- ▶ En situation néo-adjuvante, les travaux présentés confirment par ailleurs l'absence de place actuelle pour l'oxaplatine.
- ▶ Chez les patients K-ras sauvage, l'intérêt du CETUXIMAB pourrait être ultérieurement évalué.
- ▶ Dans le but d'augmenter la survie globale, l'objectif principal des futurs essais ne devrait pas être « taux de réponse complète histologique » mais « la survie sans progression à trois ans ». Dans cette optique, outre les biothérapies, l'intensification des chimiothérapies systémiques devrait être évaluée.



Canal anal

Astrid Lièvre, AP-HP Hôpital Ambroise Paré (Boulogne-Billancourt)

Radiochimiothérapie des cancers du canal anal : la mitomycine C reste sur le trône !

(Gunderson et al., Abs. # 4005)

La radiochimiothérapie (RCT) concomitante exclusive à base de 5FU et de mitomycine C (MMC) est actuellement le traitement standard des cancers du canal anal T2-4, quelque soit le stade N. Malgré un bon contrôle local, la survie sans récurrence à 5 ans n'est que de l'ordre de 65% avec cette association. D'autres chimiothérapies sont donc évaluées afin d'améliorer les résultats à long terme de cette RCT.

Dans cette optique, l'étude multicentrique de phase III randomisée nord-américaine RTOG 98-11 a comparé chez 682 patients la RCT classique à base de 5FU-MMC (45 à 59 Gy) à une RCT à base de 5FU-cisplatine (précédée de 2 cycles de 5FU-cisplatine) avec pour objectif principal la survie sans maladie (SSM). Les résultats préliminaires publiés au terme

d'un suivi médian de 2,5 ans (Ajani JAMA 2008) montraient une diminution du taux de colostomie dans le bras 5FU-MMC (10% vs 19% ; $p = 0,02$) sans amélioration de la SSM ni de la survie globale (SG).

Les résultats à long terme de cette étude, après un suivi médian de 5 ans, ont été présentés ce jour en communication orale et montrent désormais un bénéfice à la fois en SSM (67,7% vs 57,6% ; $p=0,0044$) et en SG à 5 ans (78,2% vs 70,5% ; $p = 0,021$). Malgré une tendance positive, le taux de colostomie (11,9% vs 17% ; $p = 0,075$) n'était plus significativement diminué dans le bras 5FU-MMC par rapport au bras 5FU-cisplatine et la différence de survie sans colostomie à 5 ans, bien qu'en faveur du bras 5FU-MMC (71,8 % vs 64,9 % à 5 ans ; $p=0,053$) n'était pas non plus statistiquement significative.

Les résultats à long terme de cette vaste étude confortent donc la place de la MMC comme partenaire de choix du 5FU associé à la radiothérapie dans les cancers du canal anal T2-4 N0/+.

Carcinome hépatocellulaire

Astrid Lièvre, AP-HP Hôpital Ambroise Paré (Boulogne-Billancourt)

Le sunitinib ne fait pas mieux que le sorafenib dans le CHC avancé (A. Cheng et al., Abs. # 4000)

Le sorafenib a marqué l'entrée des thérapies ciblées dans le traitement du CHC avancé suite aux résultats de l'étude SHARP qui en a fait le standard dans cette indication chez les patients PS 0-1 avec cirrhose Child-Pugh A (Llovet et al., N Engl J Med 2008). Le sunitinib, aux propriétés antiangiogéniques et antiprolifératives proches de celles du

sorafenib (anti-VEGFR, PDGF- β et c-KIT), s'est donc logiquement engouffré dans la course vers l'ascension des courbes de survie des patients avec CHC non accessible à un traitement curatif. Après des résultats prometteurs en phase II à la dose continue de 37,5 mg, il se devait donc d'être comparé au sorafenib dans un essai de phase III.

C'est ce qui a été fait dans l'essai SUN1170, essai randomisé multicentrique international à forte composante asiatique (75% de l'effectif) dont les résultats ont été présentés lors de la session orale « non

colorectal ».

L'objectif principal de cette étude de non-infériorité/supériorité n'a pas été atteint puisque la survie globale était, contrairement à l'hypothèse de départ, inférieure dans le bras sunitinib après inclusion de 1074 patients au lieu des 1200 initialement prévus (arrêt précoce pour mauvaise tolérance et inefficacité), que ce soit chez les patients asiatiques ou chez les non asiatiques (tableau). La survie globale n'était pas non plus améliorée dans le sous-groupe des patients avec CHC sur hépatite B. Enfin,



	Sunitinib (n=530)	Sorafenib (n=544)	HR (IC95%)	p
SG médiane	7,9	10,2	1,30 (1,113-1,50)	0,001
<i>Hépatite B</i>	7,6	8,0	1,10 (0,92-1,33)	0,171
<i>Asie</i>	7,7	8,8	1,21 (1,03-1,42)	0,0171
<i>Hors Asie</i>	9,3	15,1	1,64 (1,20-2,226)	0,0036
SSP médiane (mois)	3,6	3,0	1,12 (0,99-1,30)	0,121
TTP médian (mois)	4,1	3,8	1,13 (0,98-1,31)	0,168
Réponse objective (%)	6	6	-	-
Stabilisation (%)	44	45	-	-

Tableau : Résultats de l'étude SUN1170

il n'y avait pas de supériorité d'un bras par rapport à l'autre en termes de survie sans progression ou de temps jusqu'à progression.

Outre l'absence de bénéfice apporté, le sunitinib était associé à une toxicité plus importante, notamment sur le plan hématologique (thrombopénie et neutropénie de grade 3-4 : 30% vs 5% et 25% vs 2% respectivement) et était responsable de plus d'hémorragies de grade 3-4 (10% vs 4%) et de plus de décès toxiques (9% vs 1%).

Au vu de ces résultats décevants, le sunitinib ne saurait prétendre détrôner le sorafenib comme traitement standard des CHC avancés.

Etude observationnelle GIDEON : le sorafenib en pratique quotidienne (Marrero et al., Abs. # 4001)

Cette vaste étude observationnelle internationale ayant inclus un total de 2770 patients avec CHC avancé traités par sorafenib depuis janvier 2009 a pour objectif principal l'évaluation de la tolérance de ce médicament en pratique quotidienne, notamment dans des sous-groupes de patients peu représentés dans les essais

cliniques tels que les patients avec insuffisance hépatique (Child Pugh B). Les objectifs secondaires portent sur l'évaluation de l'efficacité du sorafenib et les données relatives à la maladie hépatique et tumorale, aux critères de choix du traitement et au suivi.

Les résultats qui ont été présentés en session orale « non colorectal » sont ceux d'une analyse intermédiaire concernant 1571 patients, avec un focus sur la comparaison des patients avec cirrhose Child-Pugh (CP) A (n=957) et CP B (n=367), le reste des patients, soit 35 tout de même (!), étant CP C. Les résultats montrent qu'une dose initiale de 800 mg/j de sorafenib est prescrite chez plus de 70% des patients, qu'ils aient une cirrhose CP A ou CP B. Paradoxalement, il y avait plus de réductions de dose chez les patients CP A, aboutissant à une dose médiane quotidienne plus basse dans ce groupe de patients (680 mg/j vs 721 mg/j). En revanche, la durée médiane de traitement par sorafenib était plus courte chez les patients CP B (9 vs 14 semaines). La tolérance sous traitement semblait globalement similaire dans les deux groupes de patients (toxicité tout grade : 63% vs 67%

et toxicité grade 3-4 : 22% vs 24%). On notera toutefois que si le nombre d'effets indésirables chez les patients CP B était effectivement identique à celui observé chez les patients CP A, il était cependant obtenu sur une plus courte période compte tenu de la moindre durée de traitement chez ces patients. De plus, le taux d'événements indésirables graves et d'interruptions de traitement pour cause d'événements indésirables étaient plus importants chez les patients CP B (15% vs 8% et 38% vs 24% respectivement). Enfin, la survie globale des patients était nettement inférieure en cas de cirrhose CP B (4,8 mois vs 10,3 mois) et le taux de décès survenant plus de 30 jours suivant l'arrêt du sorafenib était plus élevé en cas de cirrhose CP B (34% vs 15%).

Cette étude montre, tout d'abord, que la proportion de patients avec cirrhose CP B traités par sorafenib est loin d'être négligeable, alors même que les principales sociétés savantes recommandent de ne pas traiter ces patients malgré une AMM assez large. Elle semble montrer une tolérance globalement similaire du sorafenib chez les patients CP A et CP B, ce qui reste à démontrer aux vues des résultats détaillés plus haut. Par ailleurs, ce travail ne permet pas de répondre quand à l'efficacité du sorafenib chez les patients avec cirrhose CP B en raison de l'absence de bras contrôle, la différence de survie observée entre les deux groupes pouvant être le reflet du pronostic de l'hépatopathie sous-jacente, sans que l'on puisse exclure une aggravation de cette dernière par le traitement lui-même.



Tumeurs des voies biliaires

Emmanuel Mitry, Hôpital René Huguenin - Institut Curie, Saint-Cloud

L'essai randomisé de phase III ESPAC 3(v2), montre qu'une chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois par FUFOL Mayo (n=101) ou gemcitabine (n=98) n'améliore pas la survie globale des ampulomes opérés à visée curative. La survie globale médiane des patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante n'était pas significativement améliorée par rapport à celle des patients opérés sans traitement complémentaire (57,1 vs 43 mois, HR = 0,85, $p = 0,32$). Une analyse par sous-groupe suggère que le bénéfice de la chimiothérapie pourrait être plus important dans le sous-groupe des patients ayant une résection RO (HR : 0,78 ; $p = 0,057$) mais le traitement chirurgical seul reste le standard dans cette situation (J.P. Neoptolemos et al., LBA #4006).

Une étude de phase III coréenne a comparé chez 268 patients présentant une tumeur des voies biliaires avancées (cholan-

giocarcinome dans 2/3 des cas, vésicule biliaire dans 30% des cas et ampulome dans 2% des cas) une chimiothérapie de première ligne par GEMOX avec ou sans erlotinib. L'objectif principal de l'essai n'est pas atteint puisque la SSP n'est pas significativement améliorée par l'utilisation de l'inhibiteur de l'EGFR (5,8 vs 4,2 mois, $p = 0,08$). Une analyse par sous-groupe suggère que l'association GEMOX + erlotinib serait bénéfique dans le cas des cholangiocarcinomes (SSP médiane 5,9 vs 3,0 mois, $p = 0,0049$). Cette tendance à l'amélioration de la survie sans progression ne se traduit pas par une amélioration du pronostic puisque la survie globale médiane était identique de 9,5 mois dans les 2 groupes. Une chimiothérapie par association gemcitabine plus sel de platine sans anti-EGFR reste le traitement de référence des tumeurs des voies biliaires avancées. (H.Y. Lim et al., LBA #4032).

Tumeurs Neuro-endocrines Digestives

Emmanuel Mitry, Hôpital René Huguenin - Institut Curie, Saint-Cloud

Pas de réelles nouveautés cette année, mais la présentation de données actualisées d'essais connus (avec une information importante concernant le sunitinib) et quelques analyses par sous-groupe.

Concernant le sunitinib, une revue centralisée (portant sur 160 patients soit 93,6% des cas inclus) confirme que ce traitement améliore significativement la survie sans progression des tumeurs endocrines pancréatiques évolutives par rapport au placebo (12,6 vs 5,8 mois, HR=0,31, $p < 0,0001$, objectif principal de l'essai). Par contre, les données actualisées montrent qu'avec un suivi plus prolongé, la survie globale reste supérieure chez les patients traités par sunitinib (30,5 vs 24,4 mois) mais, contrairement à ce qui avait été rapporté initialement, les

courbes de survie qui apparaissaient séparées au début ne le sont plus en fin de suivi (HR=0,737, $p = 0,19$) (E. Raymond et al., #4008)

Pour les tumeurs carcinoïdes (essai RADIANT-2 everolimus plus octréotide retard versus octréotide retard), le taux de chromogranine A serait un facteur pronostique de survie sans progression et prédictif de l'efficacité de l'everolimus (J.C. Yao et al., ASCO 2011, #4011). Pour les tumeurs endocrines pancréatiques (essai RADIANT-3, everolimus versus placebo), une analyse par sous-groupe montre que l'everolimus améliore la survie sans progression qu'il y ait ou non des analogues de la somatostatine avant et/ou pendant le traitement (J.R. Strosberg et al., #4009, M.H. Shah et al., #4010).



GIST

Astrid Lièvre, AP-HP Hôpital Ambroise Paré (Boulogne-Billancourt)

GIST à « haut risque » opérées : l'imatinib en adjuvant doit désormais être prescrit pendant 3 ans

(Joensuu et al. LBA1).

Le traitement adjuvant standard actuel des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) à risque élevé ou intermédiaire est l'imatinib (Glivec®) pendant 12 mois suite aux résultats d'une première étude ayant montré la supériorité de ce traitement par rapport à une simple surveillance après résection R0 d'une GIST cKIT+ de plus de 3 cm (De Matteo et al., Lancet 2009; 373 :1097-1104)

L'étude SSG XVIII/AIO dont les résultats ont été présenté en session plénière à cet ASCO 2011 (seule étude ayant eu cet honneur cette année concernant les tumeurs digestives !) comparait, après résection R0 d'une GIST à haut risque, un traitement adjuvant par imatinib pendant 36 mois versus 12 mois avec pour objectif principal la survie sans récurrence (SSR). L'étude a inclus 400 patients opérés d'une GIST à haut risque définie selon les « anciens » critères du NIH (taille > 10 cm ou index mitotique >10 mitoses/50 champs à fort grossissement ou association d'une taille > 5 cm et d'un index mitotique > 5). Ces patients en bon état général (PS 0-1) étaient randomisés pour recevoir dans les 12 mois suivant la chirurgie un traitement adjuvant par imatinib 400 mg/j pendant 12 mois ou 36 mois. Les tumeurs étaient gastriques dans 50% des cas et associées à une rupture tumorale dans 20% des cas.

Avec un suivi médian de 56 mois, les résultats montrent clairement la supériorité du traitement pendant 36 mois, que ce soit en termes de SSR mais aussi de survie globale (SG), ce qui n'avait pas été le cas dans la précédente étude

de De Matteo et al. (tableau).

Cette supériorité de l'imatinib pendant 36 mois était observée dans quasiment tous les sous-groupes analysés, y compris celui des tumeurs gastriques (normalement de meilleur pronostic), et celui des tumeurs avec rupture tumorale. L'analyse moléculaire, sous réserve d'effectifs très faibles, montrait que seules les tumeurs avec mutation de l'exon 11 de cKIT bénéficiaient du traitement de 36 mois, contrairement aux tumeurs avec mutation de l'exon 9 ou sans mutation de cKIT. La tolérance du traitement administré pendant 36

	Imatinib 12 mois	Imatinib 36 mois	HR (IC95%) p
SSR à 5 ans (%)	47,9	65,6	0,46 (0,32-0,65) p < 0,0001
SG à 5 ans (%)	81,7	92	0,45 (0,22-0,89) p = 0,019

Tableau : Résultats de l'étude de De Matteo et al.

mois était, logiquement moins bonne avec notamment deux fois plus d'interruptions pour effets indésirables (26% vs 13%) et plus de toxicité grade 3-4 (33% vs 20%).

Ces résultats très significatifs doivent modifier nos pratiques en allongeant le traitement adjuvant par imatinib à 3 ans au lieu d'un an pour les GIST à risque élevé.

Reste à savoir :

- comment traiter les GIST à risque « intermédiaire » selon l'ancienne classification mais à risque de récurrence élevé selon les critères AFIP actuellement utilisés, qui intègrent désormais la localisation tumorale,
- si l'allongement de la SG correspond à une réelle guérison ou simplement à une longue rémission ,
- si l'analyse moléculaire nous guidera pour décider de la durée du traitement adjuvant.

L'avenir nous le dira...



ASCO 2011



CHICAGO

ASCO 2012 ▶▶▶



Rédacteurs en chef : R. Guimbaud, L. Dahan
Comité de rédaction : P. Artru, R. Guimbaud, G. Lledo, A. Lièvre,
Ch. Mariette, E. Mitry, J. Taïeb.
Coordination : Cécile Girault
Réalisation graphique : Atelier Isatis
Date de parution : septembre 2011
ISSN : en cours