

## éditorial

### Coloscopie virtuelle pour dépistage du cancer colorectal : qu'en penser réellement ?

Les progrès spectaculaires de l'imagerie médicale ont permis de développer des outils d'endoscopie virtuelle. Leur place est cependant mal définie par rapport à celle de la coloscopie réelle. Une importante cohorte étude américaine, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, a comparé les deux techniques [1].

**Patients et méthodes :** Deux séries prospectives de patients ont été comparées. Ces patients étaient adressés par le même bassin de médecins généralistes pour un dépistage du cancer colorectal. Ils étaient considérés comme à risque standard : les patients avec antécédents personnels de polypes, de maladies inflammatoires intestinales ou suspects de polyposé ou de syndrome HNPCC étaient exclus.

Une série de 3 120 patients enrôlés sur 25 mois fut dépistée par coloscopie virtuelle (CV) alors qu'une seconde série de 3 163 patients recrutés en 17 mois bénéficia d'un dépistage par coloscopie classique (CC). La localisation était soit proximale, soit distale avec comme limite l'angle gauche. La coloscopie virtuelle était interprétée dans les 2 heures par un des 5 radiologues spécialisés et, en cas de lésion polypoïde significative (plus de 6 mm), une CC était proposée le même jour. Cependant, si le patient ne présentait que 1 à 2 lésions de moins de 9 mm, il pouvait aussi opter pour une simple surveillance. En cas de CC après CV, le gastroentérologue était informé de l'existence et de la localisation des lésions.

**Résultats :** Les populations étudiées avaient des antécédents familiaux de CCR dans 5,1 % (groupe CV) et

8,4 % (groupe CC) ( $p < 0,001$ ). En revanche, le pourcentage de patients avec symptômes digestifs était identique et faible (2 %). Dans le groupe CV, 246 (7,9 %) patients durent bénéficier d'une CC, alors que 158 (5,1 %) patients porteurs de 193 lésions de 6 à 9 mm optaient pour une simple surveillance (pas de données de suivi). Les mêmes nombres d'adénomes avancés (composante villeuse ou dysplasie) furent globalement retrouvés dans les séries CV et CC : 103 vs 103 pour les plus de 10 mm, 5 vs 14 pour les 6-9 mm ( $p = 0,14$ ), 1 vs 3 pour les 5 mm ou moins. Au total, on notait 18 cas d'adénocarcinomes (14 pour la CV, 4 pour la CC). Dans le groupe CC, 2 434 polypectomies furent réalisées contre 561 dans le groupe CV ( $p < 0,001$ ). Dans le groupe CV, aucune complication ne fut enregistrée, y compris chez les patients nécessitant une CC. Huit cancers extracoliques furent découverts (0,3 %). Dans le groupe CC, sept perforations (0,2 %) survinrent dont 4 requérant une chirurgie.

#### Commentaires :

Plusieurs commentaires critiques nous semblent indispensables :

- Tout d'abord, les gastroentérologues de l'étude sont maladroits ou malchanceux : le taux de 1 perforation toutes les 450 CC est particulièrement élevé. Il est totalement différent de celui des précédents articles publiés sur la CC dans le même journal : 0 perforation pour 3 121 CC pour Liberman en 2000, 0 pour 1 483 CC pour Schonfeld en 2005 et 5 perforations pour 43 042 CC en Pologne pour Reguli en 2006 ! Les circonstances de perforation

ne sont pas précisées (polypectomies ?). En France, le taux de perforation pour CC est généralement annoncé aux malades comme de 1 pour 10 000.

- De même, on peut s'interroger sur les faibles résultats des gastroentérologues qui ne retrouvent en CC que 3,4 % de polypes. L'année dernière, l'article de Barclay, toujours dans le NEJM, retrouvait un taux de 6,4 % de polypes lors de CC avec descente en plus de 6 minutes contre 2,6 % en cas de descente rapide...
- Du coup, le taux de polypes découverts en CV (3,6 %) paraît faible, comparable avec celui d'une CC « rapide »... Peut-être est-ce lié à une préparation aussi rapide : un flacon de Fleet® contre 3 dans l'article de Barclay...
- Enfin, la décision de négliger potentiellement les polypes de 6 à 9 mm est très critiquable et ne correspond certainement pas aux habitudes des endoscopistes français...

Tout ceci montre que cet article, avec une comparaison non randomisée, est certes intéressant mais ne doit, en rien, modifier nos pratiques quotidiennes. L'évaluation scientifique des résultats de la CC reste en cours...

#### ► Référence

[1] KIM D.H., PICKHARDT P.J., TAYLOR A.J. *et al.* CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007; 357:1403-12

## B. Napoléon et P. Artru (Lyon)

#### Secrétaire de rédaction :

Gérard LLEDO (Lyon)

#### Comité de rédaction :

Antoine ADENIS (Lille), Pauline AFCHAIN (Paris), Pascal ARTRU (Lyon), Raphaël BOURDARIAT (Lyon), Michel DUCREUX (Villejuif), Jérôme DUMORTIER (Lyon), Jean-Louis GAUDIN (Le Puy-en-Velay), Rosine GUIMBAUD (Toulouse), René LAMBERT (Lyon), Bruno LANDI (Paris), Antoine de LEUSSE (Lyon), Astrid LIÈVRE (Paris), Catherine LOMBARD-BOHAS (Lyon), Christophe LOUVET (Paris), Emmanuel MITRY (Boulogne-Billancourt), Geneviève MONGES (Marseille), Bertrand NAPOLÉON (Lyon), Patrice PIENKOWSKI (Montauban), Christine REBISCHUNG (Grenoble), Michel RIVOIRE (Lyon), Jean-Philippe SPANO (Paris), Julien TAIEB (Paris), Eric VAILLANT (Lille)

Le comité de rédaction de *Cancéro digest* souhaite recueillir vos impressions, vos remarques et vos critiques sur ce numéro ainsi que vos suggestions pour les numéros futurs, ceci afin d'améliorer ce bulletin d'information et de l'adapter au besoin de ses lecteurs. N'hésitez pas à nous contacter par mail : lledogerard@aol.com

# Sommaire

- **Éditorial :**  
**Coloscopie virtuelle pour dépistage du cancer colorectal : qu'en penser réellement ?**  
B. NAPOLÉON et P. ARTRU
- **Le PET-Scan d'évaluation précoce : nouvelle solution pour un traitement optimal des cancers du cardia ? Résultats prometteurs de l'étude MUNICON**  
P. ARTRU et G. LLEDO
- **Traitement adjuvant oral du cancer gastrique : une grande première au pays du Soleil-Levant !**  
P. ARTRU
- **Quoi de neuf en transplantation hépatique pour cancer ?**  
J. DUMORTIER
- **Adénocarcinomes pancréatiques avancés : l'association gemcitabine-capécitabine ne confirme pas !**  
Pauline AFCHAIN
- **Statines et prévention du cancer colorectal : où en est-on en 2008 ?**  
E. MITRY
- **Vidéo-capsule colique : quel avenir ?**  
A. DE LEUSSE
- **Cancer colorectal : quelle surveillance endoscopique ?**  
A. DE LEUSSE
- **Un deuxième syndrome HNPCC caché sous les critères d'Amsterdam !**  
G. LLEDO
- **Surveillance endoscopique des syndromes HNPCC : chromoendoscopie ou NBI ?**  
B. LANDI
- **Hystéroscopie chez les femmes HNPCC : encore un peu trop tôt...**  
J.-C. SAURIN
- **Cétuximab : sur la voie de l'ADCC !**  
Astrid LIÈVRE
- **Panitumumab et mutation k-ras dans le cancer colorectal métastatique : vers un traitement à la carte ?**  
P. ARTRU
- **Cancer colorectal métastatique : traitement séquentiel ou combiné : quelle est la meilleure option ?**  
G. LLEDO
- **Oxaliplatine en perfusion artérielle hépatique et LV5FU2 intraveineux pour métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale après échec des chimiothérapies systémiques**  
Valérie BOIGE
- **Faut-il abandonner les critères RECIST pour l'évaluation des tumeurs stromales digestives (GIST) ?**  
G. LLEDO

Mise en page et impression : **bialec**, nancy  
Dépôt légal n° 68568 - janvier 2008



ALN  
ÉDITIONS

ALN ÉDITIONS 127, RUE SAINT-DIZIER 54000 NANCY

ISBN : 978-2-914703-86-4  
EAN : 9782914703864  
ISSN : 1953-5171

# Le PET-Scan d'évaluation précoce : nouvelle solution pour un traitement optimal des cancers du cardia ?

## Résultats prometteurs de l'étude MUNICON

P. Artru et G. Lledo (Lyon)

**Contexte :** Depuis la publication de l'essai MAGIC [1], et sa confirmation par les résultats de l'essai présenté à l'ASCO 2007 par V. Boige [2], le traitement périopératoire par chimiothérapie des adénocarcinomes du cardia fait figure de standard et, pour beaucoup, au moins jeu égal avec le schéma radiochimiothérapique postopératoire de Mac Donald. Cependant, seule la population répondeuse à la chimiothérapie néoadjuvante bénéficie du traitement, et une sélection rapide de ces patients permettrait d'éviter une chirurgie retardée aux non-répondeurs, tout en leur épargnant la toxicité de la chimiothérapie. La réduction de fixation au PET-Scan en cours de traitement néoadjuvant a été corrélée à une réponse histopathologique et à une meilleure survie. Une équipe allemande a voulu évaluer la faisabilité d'un traitement à la carte tenant compte des données du PET-Scan dans la prise en charge des adénocarcinomes du cardia [3].

**Patients et Méthodes :** Les patients avec adénocarcinomes du cardia type I ou II, tous classés uT3 ou uT4 bénéficiaient d'un PET-Scan initial puis recevaient une chimiothérapie néoadju-

vante à base de 5FU-acide folinique, sel de platine (cisplatine ou oxaliplatine si clairance basse), et paclitaxel (pour ceux de moins de 60 ans avec indice de performance inférieur à 2). À J14, un nouveau PET-Scan était réalisé et les variations de captations calculées. Un seuil de réduction de fixation supérieure ou égale à 35 % était retenu et définissait les répondeurs. Ces derniers continuaient alors la chimiothérapie pendant 12 semaines supplémentaires avant d'être opérés dans les 4 semaines, un bilan par endoscopie et scanner étant effectué à J28. Les non-répondeurs au PET-Scan de J14 étaient directement confiés au chirurgien et opérés dans les 14 jours.

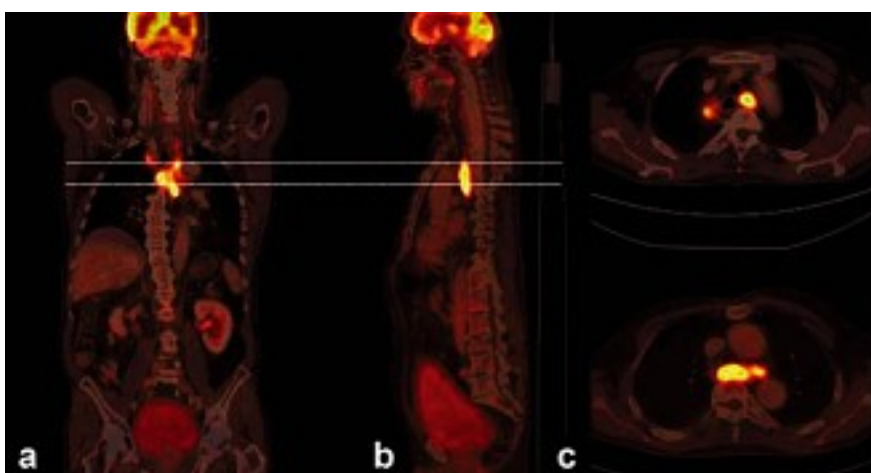
**Résultats :** Entre 5/02 et 8/05, 119 patients consécutifs dans une seule institution furent inclus et 111 retenus pour l'analyse per-protocole. Lors du PET à J14, sur 110 patients (1 décès précoce), il était observé 49 % de répondeurs. Les caractéristiques initiales des non-répondeurs et des répondeurs étaient similaires sauf un pourcentage plus important de tumeur peu différenciée, et une fixation initiale au PET plus forte chez les patients répondeurs.

Le taux global de résection fut de 94 %, avec 85 % de résection Ro. Le taux de Ro était de 96 % chez les répondeurs, contre 74 % chez les non-répondeurs ( $p = 0,002$ ). La mortalité et la morbidité postopératoires ne différaient pas dans les deux groupes. Le taux de réponse complète pathologique était de 16 % dans le groupe des répondeurs, une réponse pathologique majeure ( $> 10$  % de tumeur résiduelle) étant notée chez 58 % d'entre eux. Aucune réponse histologique n'était observée chez les non-répondeurs. Les médianes de survie sans progression étaient respectivement de 29,7 mois et 14,1 mois chez les répondeurs et les non-répondeurs ( $p = 0,002$ ). La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le premier groupe contre 25,8 mois dans le deuxième ( $p = 0,015$ ).

► Cette phase II monocentrique devra, bien sûr, être validée par une phase III déjà lancée outre-Rhin mais ses résultats paraissent séduisants par leur pragmatisme et les gains obtenus. Ils semblent valider, sous réserve de confirmation, le bien-fondé de la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du cardia... chez les patients répondeurs. L'évaluation précoce donnant accès à un traitement à la carte pourrait bien représenter un progrès décisif prochain dans cette pathologie et le PET-Scan pourrait bien représenter, enfin, un bon surrogate marqueur !

### ► Références

- [1] CUNNINGHAM D. *et al.* *N Engl J Med* 2006; 80:11-20
- [2] BOIGE V. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; A4510
- [3] LORDICK F, OTT K., KRAUSE B.J. *et al.* PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncology* 2007; 8:797-805



Cancer du cardia en PET-Scan.

# Traitement adjuvant oral du cancer gastrique : une grande première au pays du Soleil-Levant !

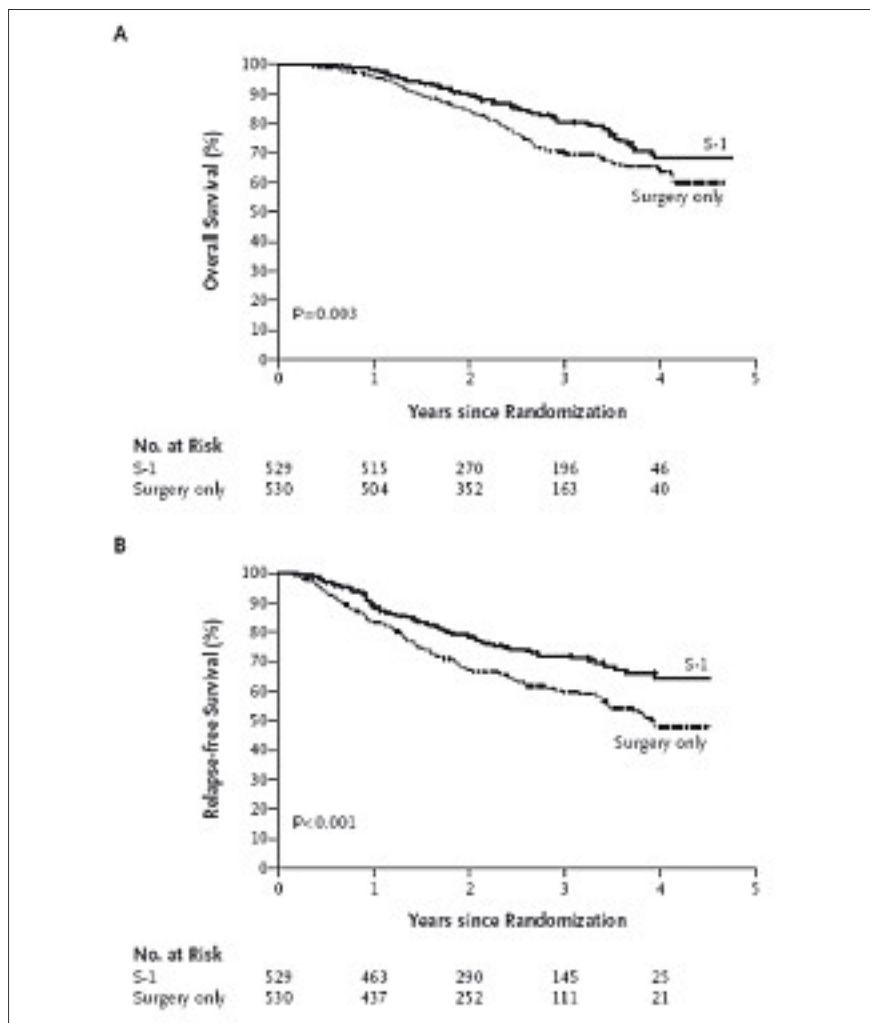
P. Artru (Lyon)

Le concept de traitement adjuvant des cancers gastriques opérés, par une chimiothérapie orale, est couramment accepté au Japon sur la foi de plusieurs méta-analyses, mais n'avait jamais été démontré par un essai randomisé de grande ampleur. En Occident, deux approches adjuvantes sont possibles : soit le traitement périopératoire par chimiothérapie, soutenu par les résultats du MAGIC ou de l'essai français présenté à l'ASCO 2007 [1,2], soit une radiochimiothérapie post-opératoire depuis le célèbre essai présenté par J. Mac Donald [3].

Le composé S1 est une association de tegafur, prodrogue orale du 5FU, de gimeracil, inhibiteur de la DPD qui dégrade le 5FU, et d'oteracil, inhibiteur de la phosphorylation du 5FU (mécanisme responsable en partie des toxicités digestives du 5FU). À l'ASCO 2007, plusieurs essais randomisés ont démontré l'efficacité du S1 dans le traitement des cancers gastriques avancés [4]. Un essai randomisé japonais utilisant le S1 en situation adjuvante vient d'être publié dans le *New England Journal of Medicine* [5].

**Patients et méthodes :** Les patients de 20 à 80 ans opérés avec résection R0 et curage minimal D2, dans les 6 semaines, d'un adénocarcinome gastrique stade II ou III, étaient randomisés entre chimiothérapie orale par le S1 pendant 1 an OU surveillance simple. Le S1 était administré en deux prises orales quotidiennes de 40 mg/m<sup>2</sup> 4 semaines sur 6. L'objectif principal de l'essai était la survie globale.

**Résultats :** Entre octobre 2001 et décembre 2004, 1 059 patients furent inclus dans 109 centres japonais. Une analyse intermédiaire fit clôturer l'essai en 2006. En effet, avec 2,9 ans de médiane de suivi, il existait des différences significatives en taux de survie globale et de survie sans rechute à 3 ans : respectivement dans les bras S1 et contrôle de 80,1 vs 70,1 % (HR 0,68 ; IC95 0,52-0,87, p = 0,003), et 72,2 vs 59,6 % (HR 0,62 ; IC95 0,5-0,77 p < 0,001 (courbes 1).



Courbes 1 : Survie globale et survie sans progression.

Parmi les 517 patients traités par S1, seuls 65,8 % reçurent les 12 mois de traitement (77,9 % en reçurent 6 mois), avec une réduction de dose dans 46 % des cas. Les principales toxicités de grade 3-4 furent l'anorexie (6 %), les nausées-vomissements (4,9 %) et la diarrhée (3,1 %).

► **Au total, ces résultats sans appel démontrent une efficacité remarquable du S1 après une chirurgie optimale du cancer de l'estomac. Ils resteraient à valider dans une population occidentale, les différences de comportement entre les populations asiatiques et occidentales étant connues dans cette maladie ainsi que les différences de**

**prise en charge chirurgicale notamment en terme de curage ganglionnaire. Dès l'ASCO 2008, les premiers résultats du S1, chez les patients métastatiques, devraient être disponibles puisque que l'essai FLAG a terminé ses inclusions.**

## ► Références

- [1] CUNNINGHAM D. et al. *N Engl J Med* 2006; 80:11-20
- [2] BOIGE V. et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; A4510
- [3] MAC DONALD J.S. et al. *N Engl J Med* 2001; 345:725-30
- [4] BOKU N. et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; A4513, 4514, 4525
- [5] SAKURAMOTO S. et al. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-20



## Quoi de neuf en transplantation hépatique pour cancer ?

J. Dumortier (Lyon)

Quels patients porteurs d'un CHC faut-il transplanter ? Quel traitement proposer durant la période d'attente de transplantation ? Peut-on proposer une transplantation pour cholangiocarcinome ? Quelles solutions en cas de néoplasme *de novo* après greffe ? Voici des questions habituelles pour les équipes de transplantation, et voici quelques réponses apportées par la littérature récente.

### TH pour CHC : peut-on enfin aller plus loin ?

L'extension des critères de sélection pour la transplantation hépatique (TH) pour carcinome hépatocellulaire (CHC) est toujours au centre des discussions des équipes de greffe. Elle n'a pas été admise lors de la Conférence de consensus française de 2005, même si les données s'accumulaient déjà. Duffy *et al.* rapportent des résultats portant sur 467 malades transplantés entre 1984 et 2006 [1]. A été comparé le devenir des malades opérés selon les critères de Milan (une tumeur de taille < 5 cm ou pas plus de 3 tumeurs de taille < 3 cm), de l'UCSF (une tumeur de taille < 6,5 cm ou pas plus de 3 tumeurs de taille < 4,5 cm avec un diamètre total < 8 cm), ou hors critères. Le suivi moyen était de 6,6 +/- 0,9 ans. Le taux de récurrence était de 21,2 %. La survie à 1, 3 et 5 ans était de 82 %, 65 %, et 52 %. La survie à 5 ans n'était pas statistiquement différente entre les malades opérés suivant les critères de Milan ou de l'UCSF définis sur l'imagerie préopératoire (79 % vs 64 % ;  $p = 0,061$ ) ou sur l'analyse du foie explanté (86 % vs 71 % ;  $p = 0,057$ ). La survie des malades au-delà des critères de l'UCSF était moins bonne : inférieure à 50 % à 5 ans. L'analyse multivariée retrouvait comme facteurs de mauvais pronostic : le nombre de tumeurs, l'invasion vasculaire ou lymphatique, et la différenciation tumorale. **En conclusion, cette très large étude confirme que l'extension de la sélection des malades aux critères de l'UCSF est associée à des**

résultats un peu moins bons mais acceptables au regard de l'évolution sans TH.

### Chémoembolisation avant TH pour CHC : pour « secouer l'arbre » ?

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente une indication majeure de transplantation hépatique (TH). La survie et la survie sans récurrence sont très étroitement dépendantes des caractéristiques tumorales au moment de la TH, en particulier, la taille, le nombre des nodules, la différenciation tumorale (*cf.* ci-dessus) ... Ainsi, de nombreux malades sont récusés d'emblée ou pendant la période d'attente en raison de tumeurs considérées comme trop évoluées. La place dans ce cadre d'un traitement « néo-adjuvant » par chémoembolisation reste discutée. Millonig *et al.* rapportent leur expérience portant sur 116 patients avec CHC en attente de TH [2]. En intention de traiter (ce qui doit être la règle pour ce type d'analyse), les malades avec réponse complète ou partielle (i.e. tumeur totalement dévascularisée ou au moins à 30 % sur le scanner de contrôle après traitement) avaient une survie globale à 1, 2 et 5 ans, de 100 ; 93,2 et 85,7 % ; contre 82,4 ; 50,7 et 19,3 % en cas de non-réponse ou progression tumorale. De même, la survie après TH était différente selon la réponse au traitement : 89,1 ; 85,1, et 85,1 % à 1, 2 et 5 ans, contre 68,6 ; 51,4 et 51,4 %. Cet effet bénéfique était mis en évidence seulement chez les malades rentrant dans le cadre des critères de Milan, mais pas ceux opérés dans le cadre des critères élargis de l'UCSF. Le risque de sortie de liste pour progression était plus important dans ce cas (12,1 contre 2,9 %), de même que le risque de récurrence après TH (21,6 vs 7,6 %). Les malades chez qui la TH était réalisée après une régression tumorale (« downstaging ») par le traitement pré-greffe avaient un risque de sortie de liste de 26,7 % et une survie à 5 ans de seulement 25 %, donc un pronostic très défavorable. **En conclusion, la**

réponse à la chémoembolisation avant la TH est un facteur prédictif majeur du devenir après TH, et permet probablement une très bonne sélection des malades.

### TH pour cholangiocarcinome : est-il temps ?

Le cholangiocarcinome n'est pas considéré comme une indication de transplantation hépatique (TH), mais des résultats encourageants ont été rapportés, avec une survie que l'on peut considérer comme bonne, par rapport à la survie spontanée, à stade égal. Becker *et al.* [3] rapportent les données du registre américain UNOS, portant sur 280 patients transplantés entre 1987 et 2005. Après un suivi médian de 452 jours, la survie à 1 et 5 ans était de 74 et 38 %, avec 49 malades survivant à plus de 5 ans et 21 à plus de 10 ans. Les facteurs associés à une meilleure survie étaient le diagnostic avant TH avec 65 % de survie à 5 ans *versus* le diagnostic incidentiel sur la pièce d'hépatectomie avec 20 % de survie à 5 ans, et la date de TH après 1994 : 45 vs 30 % pour la survie à 5 ans. À noter que l'existence d'une cholangite sclérosante associée n'avait aucun impact. **Ces résultats confirment que des malades sélectionnés porteurs de cholangiocarcinome peuvent bénéficier de la TH, soulignant les progrès faits dans la dernière décade.**

### Cancers *de novo* après TH : quel traitement immunosuppresseur ?

Les cancers *de novo* représentent une complication fréquente et grave des traitements immunosuppresseurs après transplantation. L'everolimus et le sirolimus sont de nouveaux médicaments immunosuppresseurs caractérisés par des propriétés antitumorales associées.

Gomes-Camarero J *et al.* rapportent leur expérience dans l'utilisation de l'everolimus après transplantation hépatique (TH), chez 10 malades présentant

un cancer *de novo* [4]. Le diagnostic était porté avec un délai médian de 12,7 (5,5-27,5) mois après la TH ; et la survie médiane était de 21,3 (7,5-40,5) mois. Ces 10 malades étaient comparés à une cohorte historique de 14 malades précédemment suivis dans le même centre. La survie des malades sous everolimus était significativement meilleure : 100 %

90 %, 72 % vs 50 %, 29 %, 14 % à 6, 12 et 24 mois (HR = 4,6 ; 95 % IC : 1,3-16,4 ; p = 0,008). Aucun épisode de rejet n'était observé sous everolimus, et la fonction rénale s'améliorait chez 3 malades. **En conclusion, ces résultats prometteurs pourraient conduire à la mise en place d'études prospectives comparatives.**

#### ► Références

- [1] DUFFY J.P. *et al. Ann Surg* 2007; 246:502-9; discussion 509-11
- [2] MILLONIG G. *et al. Liver Transpl* 2007; 13:272-9
- [3] BECKER N.S. *et al. J Gastrointest Surg* 2007 Oct 26
- [4] GOMES-CAMARERO J. *et al. Transplantation* 2007; 84:682-4

## Adénocarcinomes pancréatiques avancés : l'association gemcitabine-capécitabine ne confirme pas !

Pauline Afchain (Paris - Hôpital Saint-Antoine)

Concernant le traitement des adénocarcinomes du pancréas, les études de phase III manquent souvent de puissance pour valider une association à la gemcitabine... Celle de Herrmann *et al.* [1] avec la capécitabine, publiée dans le *Journal of Clinical Oncology* en juin 2007, ne fait pas exception à la règle !

Cette étude a randomisé 319 patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique métastatique ou localement avancé, entre juin 2001 et juin 2004. Le bras standard était, bien sûr, représenté par de la gemcitabine seule selon le schéma de Burris (1 000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes hebdomadaires pendant 7 semaines puis 1 semaine de repos suivi du même schéma mais 3 semaines sur 4). Le schéma investigationnel était une association de gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 toutes les 3 semaines) et de capécitabine (650 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour de J1 à J14). Les patients étaient stratifiés selon le centre, l'indice de performance (Karnofsky), l'existence de douleurs, et l'extension de la maladie. L'objectif principal était la survie globale. Les médianes de survie globale ont été de 8,4 et 7,2 mois respectivement pour les bras Gem-cap et gemcitabine seule (p 0,234). Seule l'analyse en sous-groupes mon-

trait une différence significative en survie globale, dans le bras Gem-cap, chez les patients en meilleur état général (Karnofsky entre 60 et 100 %) par rapport aux patients à l'état général plus altéré : 10,1 mois vs 7,4 mois (p 0,014). Les toxicités de grades 3 et 4 étaient similaires dans les 2 groupes, surtout marqués par les neutropénies dans les 2 bras.

Cette étude ne reproduit donc pas les résultats significatifs de celle de Cunningham *et al.* [2] qui avait montré, dans une population identique, des résultats significativement supérieurs pour l'association Gem-cap face à la gemcitabine en monothérapie, mais qui demeure à ce jour non publiée. En effet, avec une médiane de survie globale similaire à celle de l'étude ici résumée (7,4 mois et 6 mois), mais sur plus de 500 patients, la différence était significative en faveur de l'association. Les méta-analyses d'association [3] sont pourtant plutôt en faveur des associations diverses à la gemcitabine (platine et fluoropyrimidine), sans qu'aucune étude publiée de phase III, en dehors de celle de Moore avec l'erlotinib (pour un bénéfice de 14 jours en médiane de survie globale, mais avec un Hazard Ratio à 0,79...) [4] n'ait pu être significative.

► Cette étude ne permet donc pas non plus de retenir l'association gemcitabine et capécitabine comme standard thérapeutique de première ligne du traitement des adénocarcinomes du pancréas. À côté de la sélection éventuelle de patients en fonction de leur état général se pose le problème des objectifs et de la puissance des études faites pour évaluer les traitements des adénocarcinomes du pancréas ainsi que de la pertinence des éternelles associations à la gemcitabine qui se révèlent éternellement décevantes. L'heure des protocoles « gemcitabine-free » et des études de phase II innovantes permettant d'explorer plus facilement d'autres pistes, a peut-être sonné !

#### ► Références

- [1] HERRMANN R., BODOKY G., RUHSTALLER T. *et al. J Clin Oncol* 2007 Jun 1; 25(16):2212-7
- [2] CUNNINGHAM D., CHAU I., STOCKEN D. *et al. Eur J Cancer* 2005; 2:4 (suppl 3, Abstr PS11)
- [3] MILELLA M., CARLINI P., GELIBTER A. *et al. J Clin Oncol* 2006; 24:207s (suppl. Abstr 4118)
- [4] MOORE M.J., GOLDSTEIN D., HAMM J. *et al. J Clin Oncol* 2007 May; 20;25(15):1960-6. *Epub* 2007 Apr 23

# Statines et prévention du cancer colorectal : où en est-on en 2008 ?

E. Mitry (Boulogne-Billancourt)



Les statines sont une classe de médicaments inhibant l'HMG-CoA réductase. Ils sont efficaces dans le traitement de l'hypercholestérolémie, et leur vertu préventive contre l'apparition de certains cancers, dont le cancer colorectal (CCR), a été avancée. L'HMG-CoA réductase est surexprimée par les cellules des CCR, et les statines ont démontré leur capacité d'inhiber la carcinogenèse colique dans des modèles animaux.

Plusieurs essais cliniques randomisés dont l'objectif était d'évaluer l'effet cardiovasculaire et la tolérance des statines chez les patients traités pour hypercholestérolémie, ont également évalué l'incidence des cancers. Compte tenu d'un manque de puissance, les résultats sont cependant équivoques : une augmentation de l'incidence des cancers a été observée parmi les patients traités par statines dans certains essais [1], alors qu'au contraire une diminution des cas de cancers était observée dans d'autres [2].

En 2005, l'étude Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer, étude cas-témoin en base de population incluant des patients pour lesquels un CCR avait été diagnostiqué entre 1998 et 2004 dans une région du nord d'Israël et des témoins appariés, a été publiée dans le *New England Journal of Medicine*. Elle concluait que l'utilisation des statines pendant au moins 5 ans, par rapport à leur non utilisation, était associée à une réduction de 47 % du risque de CCR (odds ratio 0,5 ; intervalle de confiance 95 %, 0,4-0,63) [3]. L'association restait significative après ajustement pour l'utilisation ou non d'aspirine et des autres AINS, la présence ou l'absence d'activité physique, d'hypercholestérolémie ou des antécédents familiaux de

CCR, le groupe ethnique et la consommation de végétaux. Ces résultats, en opposition à ceux rapportés par de nombreuses études observationnelles, ont été largement discutés dans la littérature et certaines limitations de l'étude mises en avant (risque de biais compte tenu du caractère rétrospectif de la collection des données, possible biais de sélection puisque seulement 2/3 des cas éligibles et la moitié des contrôles éligibles étaient inclus, manque de données concernant la dose et la durée d'utilisation des statines).

Deux publications de 2007 ne confirment pas l'effet protecteur des statines contre le CCR aux doses utilisées dans les traitements de l'hypercholestérolémie :

- Une méta-analyse de Bonovas *et al.* a colligé les données de plus d'1,5 million de participants inclus dans 18 études [4]. Aucune association significative entre l'utilisation des statines et le risque de CCR n'a été observée, que ce soit dans les

essais contrôlés randomisés (RR = 0,95 ; 95 % IC, 0,8-1,13) ou dans les études de cohortes (RR = 0,96 ; 95 % IC, 0,84-1,1) (Fig. 1). En revanche, une diminution modeste mais significative de 8 % du risque de CRC était observée chez les patients après utilisation des statines dans les études cas-témoins (RR = 0,91 ; 95 % ; IC 87-0,96).

- Une large étude cas-contrôle en base de population de Vinogradova [5], conduite au Royaume-Uni, a analysé les données de 5 686 cas et 24 982 contrôles appariés, avec un suivi de plus de 4 ans. Le risque ajusté de CCR associé à la prise de statines était de 0,93 (IC 95 % ; 0,83-1,04), sans aucune tendance en fonction de la durée ou de la dose du traitement. Dans le sous-groupe des patients avec un recul de plus de 8 ans, le risque ajusté après plus de 61 mois d'utilisation des statines était de 1,00 (95 % ; IC 0,67-1,48). Les résultats obtenus ici paraissent plus solides que ceux de l'étude Poynter *et al.*,

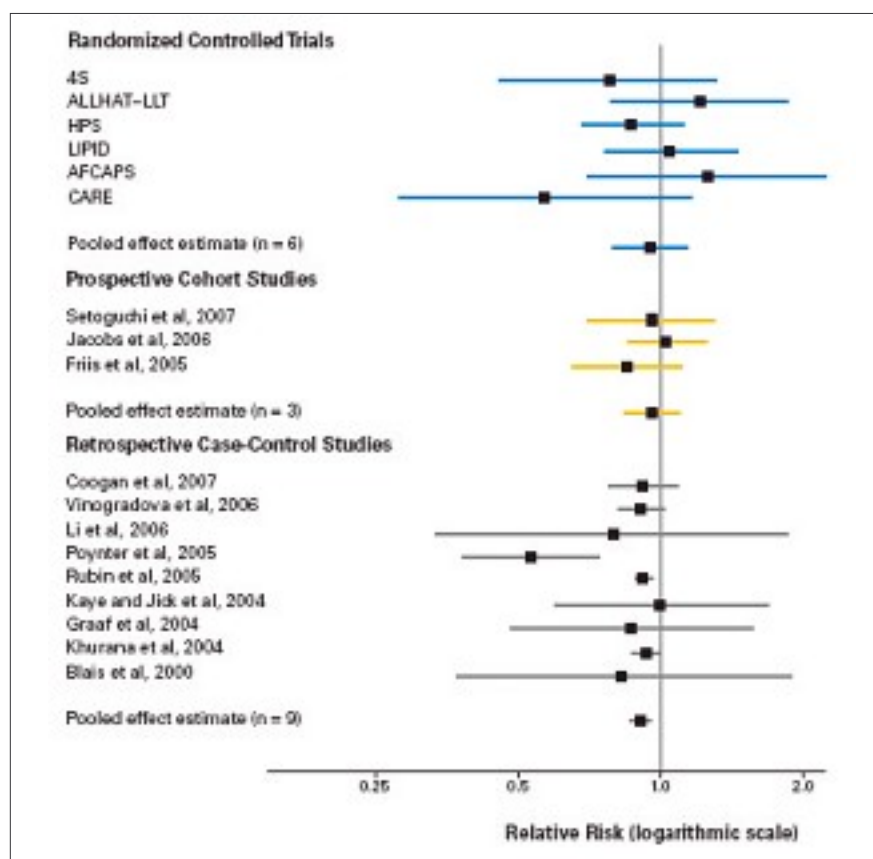


Figure 1. Forest plot. Bonovas *et al.* [4]

en raison de l'utilisation d'une base de données informatique (QRESEARCH database) permettant une augmentation importante de la puissance statistique, un recueil prospectif des données de prescription et de morbidité, une inclusion exhaustive des patients éligibles, y compris les patients décédés, et non des données limitées à une population de survivants volontaires.

► **Au total, les données actuelles ne sont pas en faveur d'un effet protecteur fort, ni d'ailleurs d'un effet favorisant, des statines utilisées à faible dose dans le traitement de l'hypercholestérolémie sur le risque de CCR. Un effet protecteur modeste ou un effet associé à une utilisation à plus forte dose ne peut cependant pas être catégoriquement exclu.**

#### ► Références

- [1] SHEPHERD J. *et al. Lancet* 2002; 360: 1623-30
- [2] DALE K.M. *et al. JAMA* 2006; 295:74-80
- [3] POYNTER J.N. *et al. N Engl J Med* 2005; 352:2184-92
- [4] BONOVAS S. *et al. J Clin Oncol* 2007; 25:3462-8
- [5] VINOGRADOVA Y. *et al. Gastroenterol* 2007; 133:393-402



## Vidéo-capsule colique : quel avenir ?

A. de Leusse (Lyon)

Ces dernières années ont vu apparaître différentes technologies alternatives à la coloscopie : coloscopie virtuelle, aéroscopie, vidéo-capsule colique... Leur évaluation est en cours et, à ce jour, la coloscopie reste l'examen de référence pour le dépistage du CCR chez tous les patients à risque élevé et très élevé, et permet le dépistage de masse organisé par son couplage à la recherche de sang occulte dans les selles.

Après la vidéo-capsule du grêle, la société Given Imaging développe une vidéo-capsule pour l'exploration endoscopique du côlon. Cette nouvelle capsule se différencie par une double optique, une prise de 4 images par seconde, une mise en veille pendant 2 heures dans le grêle afin d'augmenter son autonomie (10 heures).

À ce jour, l'évaluation de cette nouvelle technique est basée sur 2 études pilotes [1,2]. Ses performances ont été comparées à celle de la coloscopie. Un examen complet du côlon est possible chez 74 et 91 % des patients. La sensibilité pour la détection des polypes supérieurs à 6 mm est de 50 à 79 % alors que la spécificité



Polype pédiculé colique vu en vidéo-capsule colique.

est de 78 à 83 %. La qualité de l'image est bonne mais l'interprétation des images reste difficile. Il s'agit, là encore, de la limite principale de la technique.

► **Il est trop tôt encore pour préjuger de l'avenir et de la place de cette nouvelle technologie. Les résultats d'une étude européenne sont attendus, et différentes études multicentriques sont en cours, notamment françaises (PHRC-CHU de Nantes sous l'égide la SFED, protocole CREGG SFED). À l'heure actuelle, une coloscopie par vidéo-capsule ne doit pas être proposée en dehors d'essai clinique.**

#### ► Références

- [1] ELIAKIM R. *et al. Endoscopy* 2006; 38:963-70
- [2] DEVIÈRE J. *et al. Gastroenterology* 2007; 132. Suppl 2

## Cancer colorectal : quelle surveillance endoscopique ?

A. de Leusse (Lyon)

La surveillance par coloscopie, après exérèse d'adénome colorectal, a fait l'objet de recommandations par la HAS en avril 2004 [1]. Après exérèse complète d'un adénome, un contrôle est souhaitable à 3 ans dans les situations suivantes : plus de 3 adénomes tubuleux, adénomes avancés ou transformés, et antécédent familial au premier degré de cancer colorectal. Dans les autres situations, un contrôle de coloscopie est recommandé à 5 ans.

Après exérèse chirurgicale d'un cancer colorectal, une coloscopie de contrôle à 2-3 ans est recommandée en cas de coloscopie diagnostique complète.

Cette dernière recommandation pourrait être modifiée par les résultats de l'étude de Lieberman et coll. [2]. Les auteurs ont mesuré l'incidence de la récurrence après exérèse d'adénomes colorectaux. Il s'agit d'une étude prospective portant sur une cohorte de 3 121 vétérans asymptomatiques âgés

de 50 à 75 ans. Huit cent quatre-vingt-quinze (895) patients traités pour une néoplasie colique (dont adénomes avancés 28 % et cancer 2,5 %) et 298 patients contrôlés sans néoplasie colique ont été surveillés par coloscopie pendant une période moyenne de 5,5 ans.

Dans le groupe contrôle, une néoplasie avancée était retrouvée chez 2,4 % des patients. Le risque relatif de néoplasie avancée n'était pas significativement augmenté dans le groupe de patients



ayant initialement 1 à 2 adénomes tubuleux de taille inférieure à 10 mm. Le risque relatif était compris entre 5 et 7 dans les groupes de patients ayant présenté initialement une néoplasie avancée (taille supérieure à 10 mm, type vilieux, dysplasie de haut grade) et de 13 dans le groupe cancer colorectal.

Les auteurs ont comparé 2 protocoles de surveillance : coloscopie à 2 et 5 ans *versus* coloscopie à 5 ans. Après exérèse d'un adénome tubuleux de moins de 10 mm, le taux de détection de néoplasie avancée à 5 ans n'était pas significativement différent dans les 2 groupes de surveillance. Le taux de dysplasie de haut grade ou de cancer, exprimé pour 1 000 patients/an, était de 0,7 dans le groupe contrôle, de 1,5 dans le groupe adénomes tubuleux de moins de 10 mm, de 6,4 dans le groupe adénomes de plus de 10 mm ou vilieux, de 26 en présence d'une dysplasie de haut grade, et 75 en cas d'adénocarcinome lors de la coloscopie initiale.

L'incidence d'adénome en dysplasie de haut grade et de cancer augmentait avec le nombre d'adénomes retirés lors de la coloscopie initiale.

Enfin, les auteurs ont étudié **les cancers d'intervalles**. Il s'agissait des 21 patients ayant développé un cancer ou un adénome en dysplasie de haut grade pendant le suivi. Chez 15 patients (73 %), le diagnostic était fait au cours des 3 premières années de la surveillance. Ces lésions étaient retrouvées principalement dans le côlon droit (40 %) et le rectum (33 %). Ces résultats soulignent l'importance de la qualité de réalisation de la coloscopie.

Cette étude démontre à nouveau le lien entre le résultat de la coloscopie initiale et le risque relatif de néoplasies avancées lors des coloscopies de surveillance. *Après résection curative d'un cancer colorectal, les auteurs recommandent une surveillance par coloscopie à 1 an compte tenu du taux important de récurrences précoces de néo-*

*plasie avancée*. Dans les autres situations à risque (adénome tubuleux de taille supérieure à 10 mm, en nombre supérieur à 3, adénome vilieux ou en dysplasie de haut grade), le risque relatif de néoplasie avancée est augmenté justifiant un contrôle à 3 ans. Enfin, pour les patients avec moins de 3 adénomes tubuleux de taille inférieure à 10 mm, il n'y a pas de bénéfice à une coloscopie de surveillance avant 5 ans, et le délai recommandé par les auteurs est de 5 à 10 ans. Les conclusions des auteurs s'accordent donc avec les recommandations de la HAS sauf sur un point : le délai de surveillance après exérèse d'un cancer colorectal.

#### ► Références

- [1] Recommandations pour la pratique clinique : endoscopie digestive basse. Indications en dehors du dépistage en population. Site : snfge.asso.fr
- [2] LIEBERMAN D., WEISS D., HARFORD W. *et al.* Five year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007; 133: 1077-85

## Un deuxième syndrome HNPCC caché sous les critères d'Amsterdam !

G. Lledo (Lyon)

Le syndrome HNPCC classique est une entité pathologique héréditaire de transmission autosomique dominante, de pénétrance variable, caractérisée par l'apparition, à un âge souvent jeune, d'un cancer colique (80 % des cas), souvent de topographie droite et de différenciation faible ou mucineuse. Il s'associe aussi à un risque accru de cancers de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires et des voies urinaires excrétrices. Sur le plan oncogénique, il correspond à un déficit des processus de réparation des mésappariements de l'ADN (système MMR pour « MisMatch Repair ») caractérisé par le statut microsatellite instable (MSI). Pour repérer cliniquement les familles atteintes, les critères dits « d'Amsterdam » ont été définis incluant les conditions suivantes : 1) au moins 3 cas familiaux de CCR confirmés histologiquement avec, au moins, un des sujets atteints apparenté au premier degré avec les 2 autres ; 2) au moins 2 générations

touchées ; 3) au moins un cas dépisté avant 50 ans.

Or, ces critères peuvent méconnaître certaines familles présentant un syndrome HNPCC authentique avec statut MSI, et dépister des familles ne réunissant pas les caractéristiques cliniques et génétiques définies ci-dessus. L'existence d'une deuxième entité pathologique non polyposique de cancers coliques héréditaires, supposée par ces simples constatations, vient d'être définitivement établie par cette étude rétrospective espagnole publiée dans le *Journal of Clinical Oncology* [1].

**Méthodes** : 64 familles réunissant, toutes, les critères d'Amsterdam, et pour lesquelles l'histoire familiale clinique et des échantillons tumoraux inclus en paraffine étaient disponibles, furent incluses. Le statut MSI fut analysé dans tous les cas ainsi que le profil d'expression des protéines du système MMR. Une mutation du système MMR fut recherchée pour les tumeurs MSI.

**Résultats** : Parmi les 64 familles réunissant les critères d'Amsterdam, 59,4 % présentaient un statut MSI (avec, alors, mutation des gènes MMR ou perte d'expression des protéines correspondantes dans 79 % des cas) et 40,6 % un statut microsatellite stable ou MSS (avec, alors, un profil d'expression normal du système MMR). Les deux groupes furent comparés et des différences statistiquement significatives furent notées. Dans le groupe MSS, l'âge de survenue du cancer colique était plus tardif (53 *versus* 41 ans pour le groupe MSI), la localisation tumorale était plus souvent distale, la différenciation plus rarement mucineuse. Dans le groupe MSI, les individus étaient le plus souvent porteurs de néoplasmes primitifs multiples et présentaient plus souvent un deuxième cancer colorectal synchrones ou métachrones. De plus, seulement 13,2 % des familles MSI présentaient, comme seule localisation néoplasique, un cancer colorectal alors que 58 % des familles MSS étaient dans ce cas.

► **En conclusion :** Il semble donc exister un deuxième syndrome héréditaire non polyposique de cancers colorectaux, différent du syndrome HNPCC déjà démembré, et caractérisé par un statut MSS, un profil normal du système MMR, l'existence chez un individu donné d'une seule

tumeur primitive et l'absence, dans ces familles, de tumeurs non colorectales associées. La mise en évidence d'une anomalie génique indépendante du système MMR, et spécifiquement impliquée dans la cancérogenèse colorectale, constituera l'étape suivante du démem-

brement de cette nouvelle entité dont les implications en termes de dépistage familial et de surveillance individuelle sont évidentes.

#### ► Référence

[1] VALLEE L., PEREA J., CARBONELL P. *et al.* *J Clin Oncol* 2007; 25:781-5

## Surveillance endoscopique des syndromes HNPCC : chromoendoscopie ou NBI ?

B. Landi (Paris)

Contrairement à la lumière blanche qui utilise toutes les longueurs d'onde du spectre lumineux visible, le « Narrow Band Imaging » (NBI) ou endoscopie par bande spectrale étroite est une technologie qui isole trois bandes spectrales et favorise le passage de la lumière bleue. Elle utilise un filtre optique rotatif. Cette lumière d'émission filtrée est réfléchiée par la muqueuse, captée puis analysée au niveau du vidéo-processeur. La lumière bleue est captée préférentiellement par l'hémoglobine, ce qui permet d'améliorer l'analyse de la micro-architecture muqueuse et des capillaires. La micro-architecture muqueuse ou « pit-pattern » nécessitait jusqu'à présent pour être caractérisée, outre la magnification par un zoom, une coloration vitale. L'utilisation d'une technologie comme le NBI, qui peut être assimilée à une chromoendoscopie virtuelle, simplifie la procédure.

Une surveillance coloscopique est recommandée à partir de 25 ans tous les ans ou tous les 2 ans chez ces patients porteurs d'un syndrome HNPCC. Grâce à cette surveillance, le risque de décès par cancer colorectal est diminué d'au moins 70 %. Deux études récentes, dont une française, ont montré que la chromoendoscopie réalisée lors d'une double coloscopie chez des patients atteints d'un syndrome HNPCC augmentait significativement le nombre d'adénomes détectés [2,3]. Le but du travail de East *et al.* [1] était de déterminer si une deuxième coloscopie (immédiate) réalisée avec la technique NBI dans le côlon proximal pouvait détecter des adénomes supplémentaires chez les patients atteints d'un syndrome

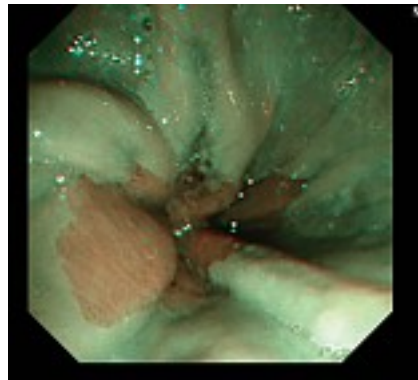


Image de la jonction œsogastrique en NBI.

HNPCC, et se substituer ainsi à une chromoendoscopie.

**Méthode :** Pour cela, 62 patients satisfaisant aux critères d'Amsterdam 2, ou présentant un syndrome HNPCC établi par biologie moléculaire, ont bénéficié d'une double coloscopie (réalisée par le même opérateur). Dans le premier temps, il s'agissait d'une coloscopie usuelle en lumière blanche, en utilisant un endoscope à haute définition. L'exérèse des polypes détectés était réalisée, puis une seconde exploration du côlon était faite du cæcum jusqu'à la jonction côlon descendant-sigmoïde avec le NBI. Le critère principal de jugement était le nombre de polypes détectés dans le côlon proximal lors de l'examen NBI.

**Résultats :** Globalement, 17 patients (27 %) avaient au moins un adénome détecté dans le côlon proximal lors de la coloscopie initiale et 26 (42 %) après le deuxième passage avec NBI ( $p = 0,04$ ). Dix-sept patients (27 %) avaient au moins 1 adénome supplémentaire détecté par NBI. Le nombre total de polypes détectés dans le côlon proximal passait de 25 à 46 ( $p = 0,01$ ). Un seul adénome à un stade « avancé » était

détecté lors du 2<sup>e</sup> passage, il s'agissait d'un adénome plan de 10 mm, alors qu'aucune des lésions ne présentait de dysplasie de haut grade. Neuf des 21 adénomes détectés par NBI étaient plans, *versus* 3 sur 25 lors de la coloscopie en lumière blanche ( $p = 0,03$ ). La proportion globale de polypes plans détectés parmi l'ensemble des polypes était de 22 % en lumière blanche, *versus* 40 % au NBI. Au total, la prévalence des adénomes sur l'ensemble du côlon était de 32 % avec l'endoscope haute définition *versus* 45 % en tenant compte du second temps avec NBI.

**Commentaires :** Même si la présente étude ne compare pas directement le NBI à une chromoendoscopie classique, les résultats observés sont similaires à ceux obtenus dans les études de double coloscopie avec chromoendoscopie chez les patients présentant un syndrome HNPCC [3]. On pourrait objecter à ce type d'étude que le fait de simplement réaliser une deuxième coloscopie aurait pu permettre de détecter plus de polypes. Cela ne peut suffire à expliquer ici les résultats, du fait du nombre élevé d'adénomes supplémentaires détectés, et notamment d'adénomes plans, clairement en faveur de l'apport du NBI.

► **La technique NBI pourrait ainsi devenir une alternative simplifiée à la chromoendoscopie lors d'une coloscopie chez ces patients.**

#### ► Références

- [1] EAST J.E., SUZUKI N., STAVRINIDIS M., GUENTHER T. *et al.* *Gut* 2007 Aug 6; [Epub ahead of print]
- [2] HURLSTONE D.P., KARAJEH M., CROSS S.S. *et al.* *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2167-73
- [3] LECOMTE T., CELLIER C., MEATCHI T. *et al.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:897-902



## Hystéroskopie chez les femmes HNPCC : encore un peu trop tôt...

J.-C. Saurin (Lyon)

Les femmes porteuses d'une mutation des gènes de prédisposition au cancer dans le cadre d'un syndrome HNPCC ont un risque cumulé supérieur à 50 % de développer un cancer de l'endomètre, en plus du risque de cancer colorectal. La surveillance recommandée à ce niveau est clinique (saignements inter-menstruels) et paraclinique, la recommandation internationale étant une échographie trans-vaginale tous les ans ou 2 ans. L'équipe de l'Hôpital Européen Georges Pompidou s'intéresse depuis plusieurs années à l'hystéroskopie avec, pour rationnel, d'être plus performant dans le diagnostic d'adénocarcinome de l'endomètre en utilisant une vision directe endoscopique, et surtout de dépister des lésions préneoplasiques. Dans le travail ici rapporté, 57 femmes ont été examinées, appartenant à des familles HNPCC prouvées dans 11 cas soit 19 %, (mutation identifiée des gènes MLH1 ou MSH2), ou à des familles répondant aux critères d'Amsterdam II dans les autres cas (3 cancers du spectre HNPCC auquel appartient le cancer de l'endomètre, 3 apparentés au 1<sup>o</sup>, 2 générations). En tout, 81 hystérosopies ont été réalisées

se révélant normales macroscopiquement dans 42 % des cas, et anormales dans les autres cas (polypes endométriaux, atrophie, hypertrophie, ou aspect de tumeur dans 2 cas). En histologie, les 2 cas de tumeur macroscopique correspondaient bien à des adénocarcinomes, alors que les 12 formations polypoïdes de l'endomètre n'étaient pas néoplasiques ou dysplasiques (comme cela est habituellement le cas, à l'inverse du côlon). Les lésions préneoplasiques potentielles dans l'utérus sont l'hyperplasie (4 cas dans la série) et l'hyperplasie avec atypies (aucun cas). Trois patientes ont bénéficié d'une hystérectomie, avec confirmation des 2 cas de cancer et d'un cas d'hyperplasie simple.

Cet article apporte plusieurs éléments intéressants :

1. L'hystéroskopie est réalisable (sans anesthésie ?) chez la majorité des patientes, mais la compliance à un examen annuel de ce type n'est logiquement pas bonne (citée dans la discussion mais non chiffrée).
2. D'autre part, dans cette série importante, la fréquence des dysplasies endométriales apparaît faible, mais il est vrai que le nombre de syndromes

HNPCC prouvés par une mutation se révèle ici peu important, les autres familles n'étant pas sélectionnées sur les critères biologiques (instabilité de l'ADN sur les tumeurs) considérés comme très sensibles de syndrome HNPCC.

3. Enfin, l'impression qui se dégage de cette série, et qui correspond à l'argumentaire de nombreux gynécobstétriciens, est que le diagnostic de cancer de l'endomètre est souvent porté par les symptômes (saignements inter-menstruels) à un stade curable, comme cela était le cas ici chez les 2 seules patientes porteuses de tumeur.

► **Le message est donc : pensez à interroger les patientes et à les mettre en garde vis-à-vis de ce type de symptômes, et il est un peu trop tôt pour proposer en routine un examen plus invasif que l'échographie endovaginale dans le syndrome HNPCC.**

### ► Référence

[1] LECURU *et al.* Hysteroscopic findings in women at risk of HNPCC. *Familial Cancer* 2007 April 6; (pub ahead of print)

## Cétuximab : sur la voie de l'ADCC !

Astrid Lièvre (Paris)

Outre les fonctions antagonistes portées par son site de liaison au REGF, le cétuximab est un anticorps comportant une portion Fc fonctionnelle, dotée de propriétés thérapeutiques potentielles. Cette région Fc, identique à celle d'une IgG1 humaine, peut se lier à la portion Fc des IgG (Fc $\mu$ R) exprimés sur des cellules cytotoxiques telles que des lymphocytes NK ou des macrophages. C'est ce qu'on appelle la cytotoxicité anticorps-dépendante ou ADCC (Antibody Dependant Cell Mediated Cytotoxicity) par l'intermédiaire de laquelle le cétuximab peut également exercer son activité antitumorale.

Le rituximab est un anticorps de type IgG1 dirigé contre l'antigène CD20 utilisé dans les lymphomes de type B et pour lequel l'ADCC joue un rôle prédominant dans l'action antitumorale. Il a été démontré que la réponse à cet anticorps était liée aux polymorphismes des gènes *FCGR2A* et *FCGR3A* codant pour deux récepteurs de la portion Fc des immunoglobulines, Fc  $\mu$ R1a et Fc  $\mu$ R11a. Les deux allotypes qui résultent de chacun de ces polymorphismes (FCGR2A-131H et -131R et FCGR3A-158F et -158V) diffèrent dans leur capacité à se lier aux IgG, les allèles FCGR2A-131H et FCGR3A-158V ayant une affinité plus importante que les autres allèles [1,2].

**Matériel et méthode :** Le but de l'étude rétrospective de Zhang *et al.* [3] était d'explorer la valeur prédictive potentielle de ces deux polymorphismes sur la réponse et la toxicité au cétuximab ainsi que leur valeur pronostique chez 39 patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique traités par cétuximab en monothérapie (400 mg/m<sup>2</sup> au premier cycle puis 250 mg/m<sup>2</sup>/semaine) après échec de deux chimiothérapies antérieures. Ces 39 patients étaient issus d'un essai de phase II de 346 patients, et pour lesquels des blocs tumoraux et des échantillons sanguins (pour le génotypage des deux polymorphismes à partir de l'ADN germlinal) étaient

disponibles. Deux patients (6 %) ont eu une réponse partielle au traitement, et 21 (60 %) ont été stabilisés. Une toxicité cutanée au cétuximab a été observée chez 85 % des patients, de grade 1 (31 %) ou 2 (51 %).

**Résultats :** Les polymorphismes FCGR2A-131H et FCGR3A-158F étaient associés à une meilleure survie sans progression des patients (2,4 mois et 1,1 mois respectivement pour les génotypes FCGR2A-131H/H et -131R/R ;  $p = 0,037$  et 2,3 mois, et 1,1 mois respectivement pour les génotypes FCGR3A-158F/F et -158V/V ;  $p = 0,055$ ). En analyse combinée, les patients porteurs des deux polymorphismes « favorables » (présence d'au moins un allèle FCGR2A-131H et d'un allèle FCGR3A-158F) avaient une meilleure survie sans progression (3,7 *versus* 1,1 mois ;  $p = 0,004$ ) et une

meilleure réponse au cétuximab (réponse objective + stabilisation : 93 % *versus* 18 % ;  $p = 0,003$ ) que les patients homozygotes pour les deux polymorphismes « défavorables ». Aucune corrélation n'était observée entre ces polymorphismes et la toxicité cutanée au cétuximab.

**Commentaires :** Cette étude rapporte pour la première fois une association entre ces deux polymorphismes des gènes codant les récepteurs de la portion Fc des IgG, dont on connaît l'implication dans l'ADCC. Cependant, le rôle de l'ADCC chez des patients ayant un cancer métastatique reste débattu à l'heure actuelle car la plupart d'entre eux ont une fonction immunitaire diminuée. D'autre part, la variabilité dans la réponse au cétuximab est probablement multifactorielle et reste mal élucidée. Enfin, l'effectif de cette étude est

faible. Malgré ces limites, ce travail préliminaire est intéressant à plusieurs égards puisqu'il suggère, d'une part, qu'un génotypage sur simple prise de sang (et non plus une analyse moléculaire sur tissu tumoral) pourrait permettre de prédire, avec d'autres marqueurs, la réponse au cétuximab et, d'autre part, que l'ADCC pourrait jouer un rôle plus important que l'on ne croit dans l'effet antitumoral du cétuximab, ce qui incite à poursuivre les investigations dans des études prospectives et plus larges.

► **Références**

[1] TREON S.P., HANSEN M., BRANAGAN A.R. *et al. J Clin Oncol* 2005; 23:474-81  
 [2] WENG W.K., LEVY. *J Clin Oncol* 2003; 21:3940-7  
 [3] ZHANG W., GORDON M., SCHULTHEIS A.M. *et al. J Clin Oncol* 2007; 25:3712-8

## Panitumumab et mutation k-ras dans le cancer colorectal métastatique : vers un traitement à la carte ?

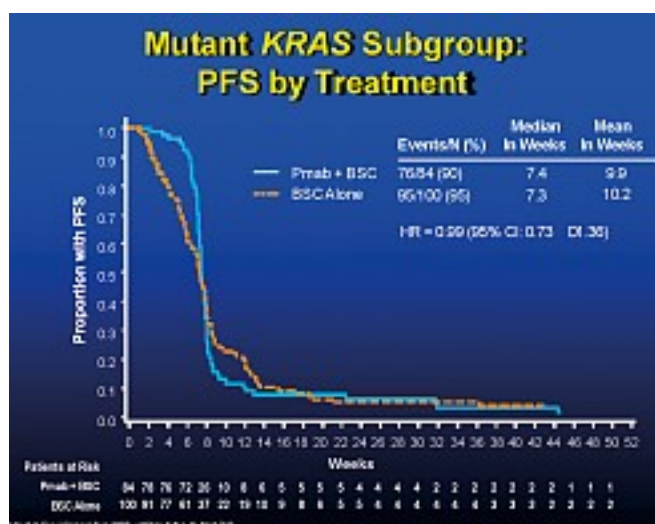
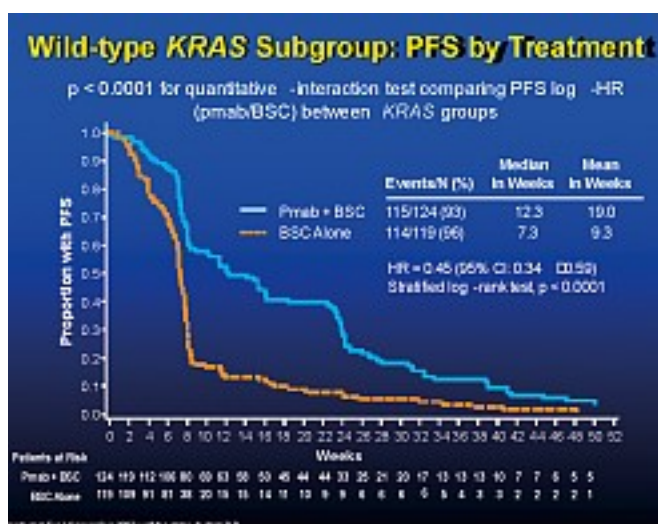
P. Artru (Lyon)

Le panitumumab (Pmab, Vectibix®) est un anticorps monoclonal 100 % humain dirigé contre le récepteur de l'EGF (REGF). Il diffère donc du cétuximab, qui partage la même cible, mais qui est un anticorps chimérique (10 % murin, 90 % humain), avec risque de réactions d'hypersensibilité rare mais sévère rendant donc nécessaire une prémédication importante. Aux États-Unis, ce traitement a été autorisé en

monothérapie après échec des chimiothérapies usuelles après les résultats d'une vaste étude de phase III. Il y était constaté, chez 463 patients lourdement prétraités (plus de 3 lignes dans 85 % des cas) et recevant du Pmab en monothérapie, un taux de réponse de 10 %, entraînant un gain significatif de survie sans progression par rapport à de simples soins palliatifs [1].

Il existe, selon des données récentes de plus en plus nombreuses et confirmatives, une forte corrélation entre l'activité des anticorps anti-REGF et le statut K-ras des tumeurs. Deux études viennent d'être présentées simultanément à l'ECCO 2007 à Barcelone en séance plénière précisant ces données.

– Dans le premier travail, Freeman a récupéré les données de réponse tumorale de 709 patients inclus dans



Illustrations 1 et 2 : Courbes de survie sans progression selon le profil k-ras et le traitement.

différents essais de traitement par Pmab (deux phases II et une phase III). Les blocs tumoraux de 59 patients ont été analysés. Après extraction d'ADN, une recherche de mutation K-ras par PCR a été réalisée : au total, une mutation K-ras existait chez 21 des 59 patients (36 %). Chez ces patients Kras mutés, aucune réponse n'était observée et seulement 24 % des patients bénéficiaient d'une stabilité tumorale. Parmi les patients non mutés, le taux de réponse était de 16 %, et le taux de stabilité tumorale de 45 % (soit un contrôle tumoral de 61 %). **Il existait donc une corrélation entre K-ras non muté et réponse (p = 0,013) [2].**

- Dans une deuxième étude, issue de la phase III d'enregistrement du Pmab, le statut K-ras de 427 patients sur 462 randomisés a pu être obtenu. Le taux de mutation K-ras était de 43 %. **Le hazard-ratio pour la survie sans progression des patients traités par soins palliatifs seuls versus Pmab était de 0,45 (IC95 : 0,34-0,59) dans le groupe des patients sans mutation K-ras contre 0,99 dans le groupe muté (p < 0,001)** (illustrations 1 et 2). Les médianes de survie sans progression (dans cet essai de

dernière ligne) étaient de 12,3, 7,4 et 7,3 semaines respectivement chez les patients traités par Pmab avec K-ras non muté, traités par Pmab avec K-ras muté, et les patients traités par soins palliatifs (quel que soit leur profil K-ras). De même, les taux de contrôle tumoral dans le groupe Pmab étaient de 51 % chez les K-ras non mutés (RP 17 % SD 34 %) et 12 % chez les K-ras mutés (RP 0 %, SD 12 %). Enfin, chez les patients traités préalablement dans le bras soins palliatifs et qui recevaient du Pmab en rattrapage, le taux de réponse était de 22 % sans mutation Kras *versus* 0 % avec mutation K-ras. **Au final, il existait une corrélation entre survie globale et K-ras non muté (HR 0,67, IC 95 0,55-0,82) [3].**

► **Conclusion : Ces deux travaux indiquent clairement que seuls les patients avec un gène K-ras non muté peuvent bénéficier du traitement par Pmab avec une possible réponse tumorale et des gains de survie sans progression et de survie globale. Ceci vient d'être validé par la délivrance d'une AMM européenne le 5 décembre 2007 précisant cette restriction : Vectibix® est**

**indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.**

**Compte tenu de cette nouvelle AMM, et en attendant la disponibilité effective du produit, il nous faut organiser rapidement la détection à grande échelle des mutations K-ras. Cette recherche par des techniques de biologie moléculaire n'est actuellement effectuée en routine que dans une demi-douzaine de laboratoires en France mais devrait permettre de mieux traiter nos malades en permettant d'éviter, en cas de mutation Kras, un traitement coûteux, potentiellement toxique et inactif.**

#### ► Références

- [1] VAN CUTSEM E., PEETERS M., SIENA S. *et al.* *J Clin Oncol* 2007; 25:1658-64
- [2] FREEMAN D., JUAN T., MEROPOL N.J. *et al.* *Eur J Cancer* 2007; 5 suppl A3014
- [3] AMADEO R.G., WOLF M., FREEMAN D. *et al.* *Eur J Cancer* 2007; 5 suppl LBA 7

## Cancer colorectal métastatique : traitement séquentiel ou combiné : quelle est la meilleure option ?

G. Lledo (Lyon)

Le 5FU, l'oxaliplatine et l'irinotécan sont les molécules de base utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM) mais leur séquence d'utilisation n'a jamais été clairement définie. Le but de l'étude CAIRO (CApécitabine, IRinotécan, Oxaliplatine) [1] était de définir la meilleure option entre une utilisation séquentielle ou combinée de ces agents cytotoxiques.

**Méthode :** De janvier 2003 à décembre 2004, 820 patients porteurs d'un CCRM furent recrutés dans 74 centres néerlandais. Les patients étaient randomisés en deux bras avec une stratification selon l'indice de performance (0-1 *versus* 2), le taux de LDH sérique (normal vs anor-

mal), l'existence ou non d'un traitement adjuvant antérieur, le site métastatique prédominant (hépatique vs extra hépatique) et le centre de traitement.

- Le bras « séquentiel » recevait, en 1<sup>re</sup> ligne, de la capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour pendant 14 jours), de l'irinotécan en 2<sup>e</sup> ligne (350 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines), et en 3<sup>e</sup> ligne, de la capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour pendant 14 jours) associée à de l'oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> à J1).
- Le bras « combiné » comprenait en 1<sup>re</sup> ligne de la capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour pendant 14 jours) et de l'irinotécan (250 mg/m<sup>2</sup> à J1) et, en 2<sup>e</sup> ligne, de la capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>,

2 fois par jour pendant 14 jours) et de l'oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> à J1).

L'objectif principal était la survie globale, les objectifs secondaires, la survie sans progression, le taux de réponse (évalué toutes les 9 semaines selon les critères RECIST), la tolérance et la qualité de vie.

**Résultats :** Sur les 803 patients éligibles, 675 (84 %) décédèrent durant la période de l'étude : 336 dans le bras « séquentiel » et 339 dans le bras « combiné ».

La survie médiane fut enregistrée à 16,3 mois dans le bras « séquentiel » et 17,4 mois dans le bras « combiné »

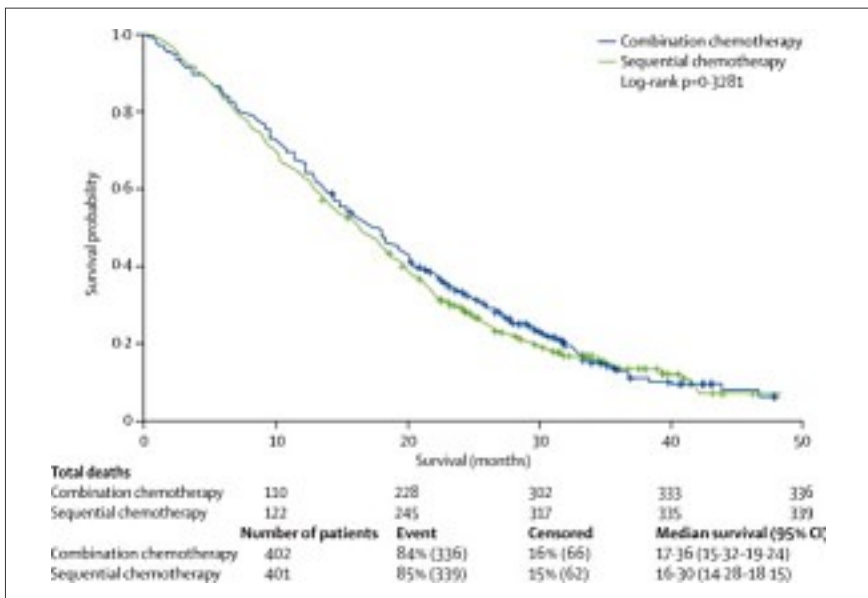


Figure 1 : courbes de survie actuarielle de l'essai CAIRO.

( $p = 0,3281$ ) (Fig. 1). La survie sans progression en 1<sup>re</sup> ligne fut de 5,8 mois dans le bras « séquentiel » et de 7,8 mois dans le bras « combiné » ( $p = 0,0002$ ). Le taux de réponse en première ligne fut noté à 20 % dans le bras séquentiel et à 41 % dans le bras combiné ( $p < 0,0001$ ).

La fréquence de toxicité de grades 3/4, toutes lignes confondues ne différait pas de manière significative entre les 2 groupes hormis pour le syndrome pied-

main de grade 3 plus fréquent dans le bras « séquentiel » : 13 % vs 7 % ( $p = 0,004$ ).

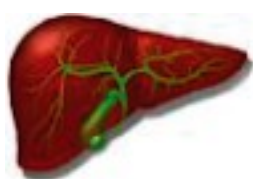
**Interprétation :** Ces résultats conduisent les auteurs à conclure que le traitement séquentiel est équivalent, en terme de survie, au traitement combiné et représente une option valide, à ce jour, permettant notamment de diminuer la toxicité en première ligne. Ils soulignent aussi l'importance d'administrer les 3 drogues durant le cours de la maladie pour une survie maximale.

Cependant, cette étude appelle plusieurs commentaires :

- la survie globale reste assez médiocre dans les deux bras comparativement à d'autres études de phases III publiées avant l'ère des thérapies ciblées, ce qui autorise à s'interroger sur la pertinence des schémas utilisés ;
- l'émergence des thérapies ciblées, désormais incontournables dès la première ligne, a bouleversé l'approche thérapeutique du CCRM ne permettant pas de retenir comme valides des conclusions obtenues sans leur utilisation ;
- l'utilisation d'une monothérapie à base de 5FU en première ligne avec des taux de réponse faible (20 % dans cette étude) obère certainement les possibilités de résécabilité secondaire offertes par les traitements combinés. Le taux de résécabilité secondaire n'est d'ailleurs pas indiqué dans ce travail ;
- l'utilisation tardive, en deuxième ou troisième intention, de l'oxaliplatine ne permet pas la réintroduction de cet agent cytotoxique alors que cette pratique correspond à un facteur pronostique indépendant de survie.

#### ► Référence

[1] KOOPMAN M *et al. Lancet* 2007; 370:135-42



## Oxaliplatine en perfusion artérielle hépatique et LV5FU2 intraveineux

### pour métastases hépatiques non résécables

## d'origine colorectale après échec des chimiothérapies systémiques

Valérie Boige (Villejuif)

Trois éléments récents suscitent un regain d'intérêt pour la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (IAH) chez les malades ayant un cancer colorectal (CCR) avec métastases hépatiques (MH) exclusives non résécables :

1. Notre expérience très positive de l'oxaliplatine IAH associée au LV5FU2 intraveineux (IV) en première ligne métastatique, avec un taux de réponse objective (RO) de 64 % (en

intention de traiter [ITT]), une survie globale (SG) de 27 mois, et un taux de résécabilité secondaire de 18 % en phase II [1].

2. Les résultats positifs en terme de SG d'une étude de phase III comparant l'administration IV et IAH de 5-FU/AF en première ligne, et ce malgré rattrapage par administration de schémas récents de chimiothérapie systémiques de 2<sup>e</sup> et

3<sup>e</sup> lignes en proportion équivalente dans les 2 bras [2].

3. La possibilité de mettre en place un cathéter IAH par voie percutanée, évitant ainsi les inconvénients d'une laparotomie supplémentaire chez les malades déjà opérés de leur tumeur primitive.

Nous rapportons dans cet article [3] les résultats de l'association oxaliplatine IAH (100 mg/m<sup>2</sup>) + LV5FU2 IV tous les

14 jours chez 44 patients consécutifs avec MH exclusives non résecables de CCR après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie systémique. Après administration d'une médiane de 9 cycles de ce traitement, le taux de RO était de 62 % chez 39 patients évaluable (55 % en ITT, IC 95 %, 40-69 %) ayant reçu une médiane de 2 lignes préalables de chimiothérapie systémique [extrêmes : 1-5 lignes], dont 17, 12 et 12 patients n'ayant pas répondu respectivement, soit au FOLFOX, soit au FOLFIRI, soit aux deux. Ce taux de

réponse a permis de réaliser une ablation complète des MH, soit par résection chirurgicale (n = 7), soit par radiofréquence percutanée (n = 1) chez 18 % des malades. La survie sans progression et la SG étaient respectivement de 7 et 16 mois. Les toxicités spécifiquement liées à la voie d'administration IAH incluait principalement des douleurs abdominales pendant et/ou au décours de la perfusion d'oxaliplatine, parfois liées à un dysfonctionnement généralement réversible du cathéter IAH.

Nous testons actuellement dans une étude de phase II, en 1<sup>re</sup> ligne, l'association oxaliplatine IAH / LV5FU2 + cetuximab IV, avec des tous premiers résultats extrêmement prometteurs.

#### ► Références

- [1] DUCREUX M. *et al.*, *J Clin Oncol* 2005; 23 (22):4881-7
- [2] KEMENY NE. *et al.*, *J Clin Oncol* 2006; 24 (9):1395-403
- [3] BOIGE V, MALKA D, ELIAS D. *et al.* *Ann Surg Oncol* 2007 Sep 26; [Epub ahead of print]

## Faut-il abandonner les critères RECIST pour l'évaluation des tumeurs stromales digestives (GIST) ?

G. Lledo (Lyon)

Les tumeurs stromales digestives avancées ont connu une révolution thérapeutique depuis l'apparition de l'Imatinib avec, en particulier, une très forte augmentation de la survie globale. Cependant, la régression de taille des lésions, sur laquelle se fonde la définition des critères RECIST, apparaît parfois peu marquée sous Imatinib, sous-estimant le bénéfice réel apporté par cet inhibiteur de tyrosine-kinase. Deux études viennent étayer ces notions et permettent de définir, pour l'évaluation des GIST, de nouveaux critères de réponses beaucoup plus sensibles que les critères RECIST.

a) Choi *et al.* [1], ont analysé 172 lésions évaluables selon les critères RECIST, à partir d'une cohorte de 40 patients porteurs d'une GIST métastatique, traités par Imatinib, et suivis 28 mois. La taille des lésions ainsi que leur densité scannographique furent en particulier évaluées et comparées à la fixation du FDG au PET-Scan (SUVmax) considéré comme le « gold standard ».

Il s'est avéré que pour identifier les réponses au PET-Scan, une diminution de taille de plus de 10 % ou de densité de plus de 15 % au scanner, possédait une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 % alors que les critères RECIST présentaient une spécificité identique de 100 %, mais une sensibilité beaucoup plus basse de 52 %.

b) Benjamin *et al.* [2] ont évalué, pour leur part, 58 patients porteurs d'une GIST traités par Imatinib, par les critères RECIST et les critères de Choi ci-dessus définis et représentés par une diminution de taille des lésions de plus de 10 % ou de densité de plus de 15 % au scanner. Les patients répondants selon les critères de Choi présentèrent une bien meilleure survie sans progression que les non répondants (p 0,0002) ce qui ne fut pas retrouvé avec les critères RECIST.

► Au total une diminution de taille de plus de 10 % ou de densité de plus de 15 % au scanner représente pour les GIST avancés sous Imatinib de

nouveaux critères d'évaluation, se révélant, contrairement aux critères RECIST, bien corrélés à la survie sans progression, et beaucoup plus sensibles que ceux-ci. Ils devraient sans doute nous aider dans notre pratique à évaluer plus justement le bénéfice de l'Imatinib et aussi être adoptés dans les futures études concernant les GIST. Plus globalement, ces travaux posent la question de la pertinence des critères RECIST pour l'évaluation tumorale lors de l'utilisation des biothérapies. En particulier, la question est posée avec acuité pour l'évaluation des nouveaux inhibiteurs de tyrosine-kinase multicible dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. La recherche doit être active dans ces domaines et, à l'instar de ce travail, mettre au point de nouveaux critères de jugement corrélés à la survie.

#### ► Références

- [1] CHOI H. *et al.* *J Clin Oncol* 2007; 13:1753-9
- [2] BENJAMIN R.S. *et al.* *J Clin Oncol* 2007; 13: 1760-4

« Cet ouvrage contient des informations médicales pouvant ne pas être en totale conformité avec les monographies internationales en vigueur dans certains pays. Les Éditions ALN recommandent de se référer au texte officiel des Autorisations de Mise sur le Marché des produits concernés pour disposer d'une information validée par les autorités médicales (exemple : dictionnaire VIDAL). »



## Agir pour favoriser le diagnostic précoce des cancers

Roche présente

# EDIFICE

- Roche, leader en oncologie, a décidé de contribuer au Plan Cancer en lançant le programme Roche EDIFICE.
- Premier état des lieux national sur le dépistage des cancers, Roche EDIFICE apporte un éclairage nouveau sur les comportements du grand public et des médecins généralistes.
- L'enjeu de Roche EDIFICE avec ces nouvelles données, est de mieux comprendre les comportements de chacun afin de favoriser les diagnostics précoces des cancers et augmenter les chances de guérison.



**Rapport complet Roche EDIFICE disponible auprès du service d'Informations Médicales et Pharmaceutiques de Roche tél. 01 46 40 51 91 - <http://www.roche.fr>**