

éditorial

Mutations de *KRAS* et réponse au Cetuximab : la **biologie moléculaire** au service de la clinique

Les anticorps anti-EGFR, Cetuximab en tête et, plus récemment, le Panitumumab, constituent une avancée indéniable dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM). Cependant, seule une proportion (10 à 25 %) des patients a une réponse objective à ces thérapies ciblées et en tire donc un réel bénéfice. Parmi les facteurs prédictifs de réponse à ces thérapies anti-EGFR, les mutations de l'oncogène *KRAS* ont suscité un engouement après les résultats d'une première étude française portant sur 30 patients résistant à l'Irinotécan traités par Cetuximab, et montrant l'absence de réponse au traitement en présence d'une mutation de *KRAS*, ainsi qu'une survie globale moins longue [1]. Des données expérimentales ont ensuite conforté l'hypothèse initiale selon laquelle les mutations de *KRAS* étaient susceptibles d'entraîner une activation, totalement indépendante de la fixation du ligand à l'EGFR, de la voie de signalisation Ras/MAPK située en aval du récepteur [2], expliquant ainsi la résistance aux anticorps anti-EGFR dont l'action se situe sur la partie extracellulaire du récepteur. En effet, la transfection d'une mutation activatrice de *KRAS* (*Gly12Val*) dans

la lignée cellulaire de CCR DiFi, normalement non-mutée et particulièrement sensible au Cetuximab, était responsable d'une résistance acquise à cette thérapie ciblée.

Afin de valider ces résultats sur la valeur prédictive et pronostique des mutations de *KRAS*, une seconde étude multicentrique française a été menée sur une série indépendante de 89 patients traités par Cetuximab [3]. Les mutations de *KRAS* étaient associées à l'absence de réponse au Cetuximab (0 % de répondeurs parmi les

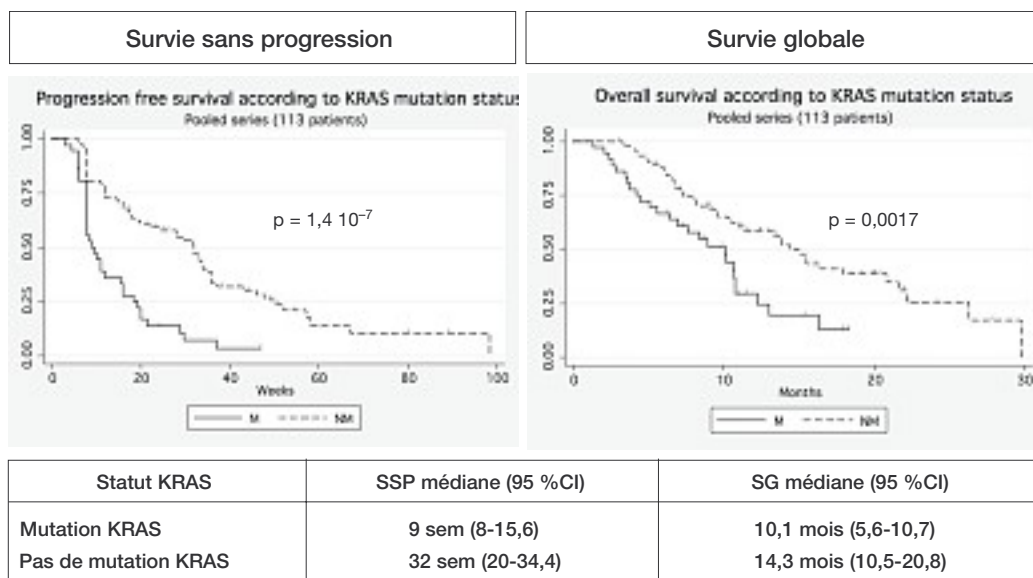


Figure 1. Survie en fonction du statut de *KRAS* (n = 113 pts)

24 patients mutés versus 40 % parmi les 65 patients non-mutés ; $p < 0,001$) et à une survie moins longue [Survie sans récurrence médiane : 10,1 versus 31,4 semaines ; ($p = 0,0001$) et Survie globale médiane : 10,1 versus 14,3 mois ($p = 0,026$)]. Quand ces 89 patients étaient poolés avec ceux de l'étude antérieure (114 patients au total), les mutations de KRAS restaient un facteur prédictif de la résistance au Cetuximab (Fig. 1), ainsi qu'un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée après ajustement sur l'âge, le sexe, et la toxicité cutanée (reconnue comme un facteur pronostique et prédictif de bonne réponse au Cetuximab) avec, pour la survie sans progression : HR = 3,3 ; IC 95 % (2-5,4) et pour la survie globale : HR = 2,4 ; IC 95 % (1,4-4,1) (Fig. 1). Lorsqu'une analyse combinée des mutations de KRAS et de la toxicité cutanée au Cetuximab était réalisée, la survie globale des patients était de 15,6 mois en présence de deux facteurs de bon pronostic (pas de mutation KRAS et toxicité cutanée de grades 2-3), de 10,7 mois en présence d'un seul facteur de bon pronostic, et de 5,6 mois en l'absence de ces deux facteurs (Fig. 2).

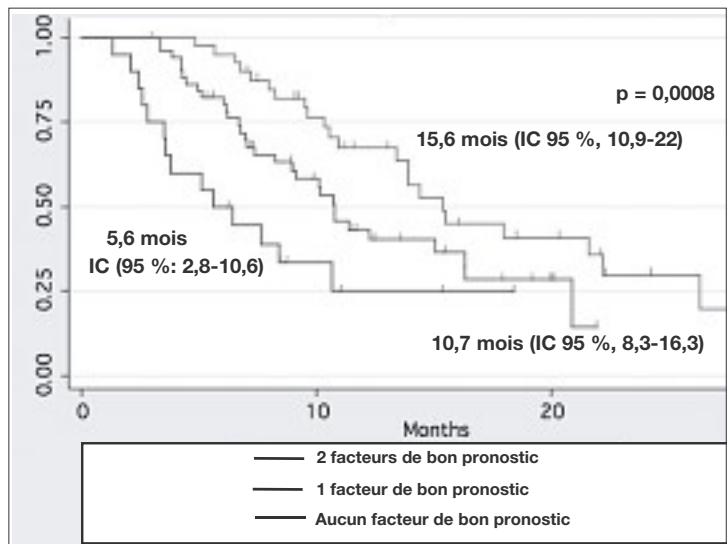


Figure 2. Survie globale en fonction du statut KRAS et de la toxicité cutanée ($n = 113$ pts)

Les résultats de cette série, la plus importante publiée à ce jour, confirment donc la valeur pronostique et prédictive des mutations de KRAS sur la réponse au Cetuximab dans le CCR métastatique. Ces données, conjuguées à celles d'autres séries [2,4-7] (dont les résultats de Di Fiore *et al.* qui sont aussi rapportés dans ce numéro : voir page 10 et aux résultats similaires obtenus en termes de réponse (0 % versus 17 % en présence et en l'absence de mutation KRAS) et de survie sans progression [HR = 0,45 ; IC 95 % (0,34-0,59) ; $p < 0,0001$] dans l'étude randomisée de phase III comparant le Panitumumab à des soins de confort [8] ont d'ailleurs conduit, récemment, à l'enregistrement, en Europe, du Panitumumab dans le CCR métastatique chimiorésistant, uniquement en l'absence de mutation de KRAS. Pour la première fois en oncologie, la biologie moléculaire fait donc son entrée dans la pratique clinique !

Tableau 1. Réponse au Cetuximab en fonction de la présence, ou non, de mutations de KRAS chez les 114 patients.

Réponse tumorale	Mutation de KRAS n (%)	Pas de mutation KRAS n (%)	p
RC	0 (0)	2 (2,6)	< 0,001
RP	0 (0)	32 (41,0)	
S	14 (38,9)	26 (33,3)	
P	22 (61,1)	18 (23,1)	
Total	36 (100)	78 (100)	

CR : Réponse complète ; RP : Réponse partielle ; S : Stabilisation ; P : Progression.

► Références

- [1] LIÈVRE A., BACHET J.B., LE CORRE D. *et al.* KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66:3992-5
- [2] BENVENUTI S., SARTORE-BIANCHI A., DI NICOLANTONIO F. *et al.* Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007; 67:2643-8
- [3] LIÈVRE A., BACHET J.B., BOIGE V. *et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26:374-9
- [4] DE ROOCK W., PIESSEVAUX H., DE SCHUTTER J. *et al.* KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19(3):508-15
- [5] DI FIORE F., BLANCHARD F., CHARBONNIER F. *et al.* Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007; 96:1166-9
- [6] FRATTINI M., SALETTI P., ROMAGNANI E. *et al.* PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 97:1139-45
- [7] KHAMBATA-FORD S., GARRETT C.R., MEROPOL N.J. *et al.* Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with Cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25:3230-7
- [8] AMADO R.G., WOLF M., PEETERS M. *et al.* Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10):1626-34

Astrid Lièvre (Paris)

Sommaire

- **Éditorial :**
Mutations de KRAS et réponse au Cetuximab : la biologie moléculaire au service de la clinique
ASTRID LIÈVRE
- **Adénocarcinomes du cardia et de l'œsophage : gare au surpoids !**
P. ARTRU
- **Nouvelle donne dans les cancers de l'estomac avancés : résultats de l'essai REAL-2**
G. LLEDO
- **Place de l'Oxaliplatine dans le traitement du cancer gastrique : une nouvelle phase III**
P. ARTRU
- **ERCC1 et réponse à l'Oxaliplatine dans les cancers gastriques : une affaire de réparation**
ASTRID LIÈVRE
- **Alcool et cancer colorectal : un risque confirmé**
P. ARTRU
- **Le tabac augmente bien le risque de survenue de polypes colorectaux !**
P. ARTRU
- **Cancers coliques sur MICI : une cancérogenèse particulière**
J.-C. SAURIN
- **Cancer colorectal métastatique (CCRm) : Folfox, Xelox : une équivalence bien établie en première ligne**
G. LLEDO
- **Cancer colorectal métastatique : utilisation du Bevacizumab en association à l'Oxaliplatine en première ligne de traitement**
G. LLEDO
- **La Mutation K-ras, un facteur de non-réponse au Cetuximab**
J.-C. SAURIN
- **Expression du facteur NF-kB et efficacité de l'association Cetuximab-Irinotécan**
CHRISTINE REBISCHUNG
- **Réaction d'hypersensibilité au Cetuximab : rôle des IgE dirigés contre le galactose- α -1,3-galactose**
ASTRID LIÈVRE
- **Le Lipicis en traitement adjuvant du CHC : quels résultats dix ans après ?**
G. LLEDO ET P. ARTRU
- **Quel est l'intérêt d'une reprise chirurgicale devant la découverte fortuite d'un cancer de la vésicule après cholécystectomie ?**
P. ARTRU
- **GIST : les dernières news !**
B. LANDI

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

Mise en page et impression : **bialec**, nancy

Dépôt légal n° 69419 - juin 2008



ALN
ALN ÉDITIONS

ISBN : 978-2-914703-93-2

EAN : 9782914703932

ISSN : 1953-5171

ALN ÉDITIONS 127, RUE SAINT-DIZIER 54000 NANCY



Adénocarcinomes du cardia et de l'œsophage : gare au surpoids !

P. Artru (Lyon)

Contexte : L'augmentation rapide de l'incidence des adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia, constatée ces dernières décennies dans les pays occidentaux, a été largement rattachée à un taux d'obésité sans cesse plus élevé dans nos populations. Peu d'études prospectives ont évalué ce risque qui est cependant confirmé par une publication néerlandaise récente [1].

Patients et méthodes : La « *Netherlands cohort study on diet and cancer* » est une étude prospective de cohorte débutée en 1986, et qui a inclus 58 279 hommes et 62 573 femmes âgés de 55 à 69 ans. Tous ont rempli un questionnaire de santé détaillé. Une sous-cohorte de 5 000 patients, représentative de la population globale, a été créée et a bénéficié d'un suivi tous les deux ans enregistrant notamment l'évolution pondérale et la survenue de

pathologies notamment néoplasiques. Les patients avec cancer ayant été exclus d'emblée, cette sous-cohorte comprenait 4 774 sujets (2 336 hommes et 2 438 femmes). Ainsi, avec un suivi de 13,3 ans, il a été diagnostiqué 142 adénocarcinomes de l'œsophage et 173 du cardia. Par comparaison, 108 carcinomes épidermoïdes de l'œsophage et 488 cancers de l'estomac ont aussi été enregistrés.

Résultats : Le risque relatif (RR) d'adénocarcinome de l'œsophage en cas de surpoids ($25 < \text{BMI} < 29,9$) et d'obésité ($\text{BMI} > 30$), par rapport aux sujets de poids normal, était respectivement de 1,4 (IC 95 ; 0,95-2,04) et 3,96 (2,27-6,88). Pour l'adénocarcinome du cardia, ces RR étaient de 1,32 (0,94-1,85) et 2,73 (1,56-4,79). L'augmentation de BMI durant l'âge adulte était significativement corrélée à un sur-risque pour les adénocarcinomes du cardia et de l'œsophage ($p = 0,001$ et $p = 0,02$), ce qui n'était pas le cas chez les patients avec BMI élevé dès l'âge de 20 ans.

► Au total, cette étude confirme le lien entre obésité et adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia. De façon intéressante, c'est le surpoids acquis durant l'âge adulte qui est le principal facteur de risque, et non le surpoids présent dès l'âge de 20 ans. Cela dit, les techniques rétrospectives de calcul du BMI à 20 ans, chez des sujets interrogés au minimum 35 ans plus tard, paraissent sujet à caution... D'une façon générale, il vaut mieux retenir le haut risque de cancers de l'œsophage et du cardia de cette population et, si l'on ne peut certes pas prôner de dépistage systématique, il ne faut pas hésiter à proposer, si besoin, le bilan endoscopique adéquat.

► Référence

[1] MERRY A.H., SCHOUTEN L.J., GOLDBOHN A. et al. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut* 2007; 56:1503-11

Nouvelle donne dans les cancers de l'estomac avancés : résultats de l'essai REAL-2

G. Lledo (Lyon)

Dans la plupart des pays d'Europe du Nord, le protocole ECF (Epirubicine-Cisplatine-5-Fluoro-Uracile) est considéré comme le standard thérapeutique en 1^{re} ligne des cancers gastriques avancés. Il impose cependant une voie centrale ainsi qu'une perfusion continue de 5FU, parfois mal acceptées par le patient. L'essai REAL-2 a voulu évaluer le remplacement du 5FU par une de ses prodrogues orales, la Capécitabine, et celui du Cisplatine par l'Oxaliplatine, plus faciles d'utilisation.

Patients et méthodes : Il s'agissait d'un vaste essai de phase III avec une double randomisation permettant ainsi la comparaison de quatre protocoles ECF, ECX (X pour Capécitabine), EOF et EOX (O pour Oxaliplatine). L'objectif principal de l'essai était la non-infériorité en survie globale des triplets avec Capécitabine versus ceux avec 5FU, et de ceux avec Oxaliplatine versus ceux avec Cisplatine. Les patients inclus présentaient tous un adénocarcinome gastrique ou un cancer de l'œsophage

(adénocarcinome ou carcinome épidermoïde) jugé inopérable ou métastatique, avec indice de performance de 0 à 2, et naïfs de toute chimiothérapie. Les cycles de chimiothérapie d'une durée de 3 semaines comprenaient une injection intraveineuse d'Epirubicine (60 mg/m^2), une injection de Cisplatine (50 mg/m^2 , régimes ECF et ECX) ou d'Oxaliplatine (130 mg/m^2 , EOF et EOX) et, enfin, soit une perfusion continue de 5FU ($200 \text{ mg/m}^2/\text{j}$, ECF et EOF), soit de la Capécitabine *per os*



(625 mg/m² deux fois par jour, ECX et EOX) de J1 à J21.

Résultats : Entre juin 2000 et mai 2005, 1 002 patients furent randomisés dans 61 centres. Les résultats obtenus, bras par bras, figurent dans le tableau ci-dessous. La comparaison Capécitabine-5FU retrouvait un hazard-ratio pour le risque de décès de 0,86 (IC 95 ; 0,8-0,99), et celle Oxaliplatine-Cisplatine, un HR de 0,92 (IC 95 ; 0,8-1,1). La limite de non-infériorité étant à 1,23, l'objectif principal était donc atteint pour les deux drogues. Dans une analyse secondaire, le protocole EOX était supérieur, en survie globale, à l'ECF avec un HR de 0,8 (IC 95 ; 0,66-0,97 ; p = 0,02). Les profils

de toxicité différaient peu entre les 4 bras, et la qualité de vie y était identique [1].

► **Au total, la Capécitabine et l'Oxaliplatine sont maintenant des atouts supplémentaires pour le traitement du cancer œsogastrique en première ligne. La Capécitabine vient d'ailleurs d'obtenir son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication mais sera, bien sûr, évitée en cas de sténose œsogastrique. L'Oxaliplatine, en revanche, ne dispose pas encore d'AMM mais pourra être, dès à présent, utilisée dans le cadre du contrat de bon usage en catégorie 2 (CBU 2).**

	ECF	ECX	EOF	EOX
n	263	250	245	244
Taux de réponse (%)	40,7	46,4	42,4	47,9
Médiane de SSP (mois)	6,2	6,7	6,5	7,0
Médiane de SG (mois)	9,9	9,9	9,3	11,2

► Référence

[1] CUNNINGHAM D, STARLING N., RAO S. et al. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46

Place de l'Oxaliplatine dans le traitement du cancer gastrique : une nouvelle phase III

P. Artru (Lyon)

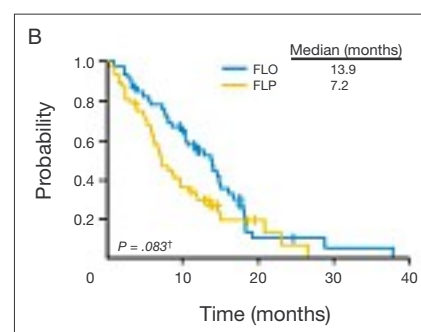
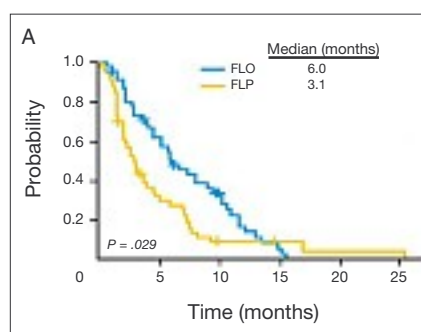
En 2008, il n'y a pas de consensus réel sur le standard thérapeutique en 1^{re} ligne dans le cancer gastrique métastatique : depuis l'essai REAL-2, l'association EOX (Epirubicine-Oxaliplatine-Capécitabine) est légitimée, mais reste peu usitée en France [1]. Aux USA, la trithérapie par TCF (docetaxel-cisplatine-5FU) fait figure de référence depuis les résultats de l'étude TAX 325 [2], mais la toxicité de cette association peut parfois être lourde. Les associations 5FU-acide folinique-Oxaliplatine de type FOLFOX n'avaient été encore évaluées que dans des études de phase II. Une équipe allemande a publié les résultats d'une étude de phase III évaluant ce schéma [3].

Patients et méthodes : Les patients inclus présentaient un adénocarcinome gastrique ou cardiaque métastatique encore non traité par chimiothérapie. Ils étaient randomisés entre un schéma FLO (Oxaliplatine 85 mg/m² en deux heures, acide folinique 200 mg/m², 5FU 2 600 mg/m² sur 24 h) toutes les

2 semaines, et un schéma FLP (Cisplatine 50 mg/m² tous les 14 jours, acide folinique 200 mg/m² et 5FU 2 000 mg/m² sur 24 h/j hebdomadaire 6 semaines sur 8). L'objectif principal était de démontrer un gain de survie sans progression (PFS).

Résultats : Entre juin 2003 et janvier 2006, 220 patients ont été randomisés en Allemagne et en Suisse. Les populations des deux groupes de traitement étaient comparables sauf pour le sexe-ratio : 43 % de femmes dans le groupe

FLO contre 25 % dans le groupe FLP. Le taux de complications hématologiques et non hématologiques était significativement inférieur dans le bras FLO (sauf pour la neuropathie) avec, en conséquence, moins de report de cures et d'événements indésirables graves dans le bras FLO. En termes d'efficacité, la médiane de PFS était de 5,8 mois dans le bras FLO contre 3,9 mois dans le bras FLP, soit une différence notable mais non significative (p = 0,07). De même, il n'y avait pas de différence de survie globale : 10,7 versus 8,8 mois



Courbes de survie sans progression (A) et de survie globale (B) chez les patients de plus de 65 ans

respectivement pour FLO et FLP. En revanche, le taux de réponse était très supérieur dans le groupe FLO : 41,3 % versus 16,7 % (p = 0,012).

De façon intéressante, dans le groupe des patients âgés de plus de 65 ans (n = 94 ans), on observait des gains significatifs de survie dans le groupe FLO avec une médiane de PFS à 6 mois versus 3,1 mois (p < 0,001), et pour la médiane de survie globale 13,9 mois versus 7,2 mois (p = 0,02).

► **En conclusion : Bien que cette étude, à l'effectif limité et à la faible**

puissance, ne remplisse pas complètement ses objectifs, elle présente plusieurs intérêts :

– après l'étude REAL-2, il s'agit du second essai de phase III démontrant l'efficacité et la bonne tolérance de l'Oxaliplatine dans le cancer de l'estomac avancé. Elle permet donc de valider ce choix thérapeutique, même en l'absence d'AMM, dans le cadre d'un contrat de bon usage (CBU2) ;

– de plus, l'Oxaliplatine étant générique, le coût d'un FOLFOX paraît

nettement inférieur à celui d'un TCF ou d'un EOX ;

– enfin, les bonnes tolérances et efficacité chez le sujet âgé mériteraient d'être confirmées dans cette population où l'on sait que le cisplatine est parfois difficilement supporté.

► **Références**

[1] CUNNINGHAM D., STARLING N., RAO S. et al. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46
 [2] AJANI J.A., MOISEYENKO V.M., TJULANDIN S. et al. *J Clin Oncol* 2007; 3205-9
 [3] AL BATRAN S.E., HARTMANN J.T., PROBST S. et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:1435-42

ERCC1 et réponse à l'Oxaliplatine dans les cancers gastriques : une affaire de réparation

Astrid Lièvre (Paris)

Le taux d'expression intratumoral de la Thymidylate Synthase (TS), principale cible moléculaire du 5-fluorouracile (5FU), joue un rôle important dans la réponse à cette chimiothérapie. L'Oxaliplatine, comme les autres sels de platine, agit en formant des liaisons covalentes avec l'ADN responsables de ponts inter- et intra-brin responsables d'une inhibition de la synthèse de l'ADN. Les gènes du système de réparation des lésions de l'ADN NER (*Nucleotide Excision Repair*), en particulier la

famille des gènes ERCC (*Excision Repair Cross-Complementary*), jouent un rôle important dans la réparation des adduits à l'ADN induits par les sels de platine. Dans une précédente étude, l'expression du gène ERCC1 était prédictive de la réponse et de la survie de patients traités par 5FU/cisplatine pour cancer gastrique [1], ce qui n'était pas le cas de l'expression de TS.

Patients et méthodes : Dans cette étude [2], les auteurs ont analysé l'expression

de l'ARNm de ERCC1 et de TS par PCR quantitative à partir de l'ARN extrait de 76 adénocarcinomes gastriques localement avancés (48,7 %) ou métastatiques (51,3 %) traités par FOLFOX modifié. Soixante et un (61) patients (80,3 %) avaient un faible taux d'expression d'ERCC1 (< 0,47), et 55 (72,4 %) un faible taux d'expression de TS.

Résultats :

– Comme habituellement, la survie médiane pour l'ensemble des patients était de 11,5 mois. La survie était significativement associée à l'état général des patients, au stade tumoral et au nombre de sites atteints (tableau).

– Cependant, à l'inverse des résultats généralement retrouvés, la survie était également plus longue quand le taux d'expression de TS était élevé par rapport à un faible taux (tableau).

– Par ailleurs, les patients ayant un faible taux intratumoral d'ARNm de ERCC1 (faible capacité de réparation des adduits de l'ADN causés par l'Oxaliplatine) avaient une survie médiane significativement plus longue que celle des patients ayant un taux élevé (15,8 mois versus 6,2 mois ; p < 0,0001). Le taux d'expression d'ERCC1 avait un impact pronostique quel que soit le taux d'expression de TS. En effet, parmi les

Tableau. Survie des patients en fonction de caractéristiques anatomo-cliniques et du taux d'expression d'ERCC1 et de TS

Caractéristiques	Survie médiane (mois)	P
IP		
0-1	11,8	0,02
2	8,1	
Stade initial		
III	19,2	< 0,001
IV	9,6	
Nombre de sites atteints*		
0-1	16,9	0,004
≥ 2		
Expression d'ERCC1 :		
– élevée (> 0,47)	6,2	P < 0,0001
– basse	15,8	
Expression de TS		
– élevée (> 6,06)	12,2	0,01
– basse	10,1	

IP : indice de performance (ECOG). * Sites atteints : ganglions, foie, pancréas, péritoine, poumon, plèvre.

55 patients ayant un taux d'expression de *TS* élevé, les 48 patients ayant un faible taux d'*ERCC1* avaient une survie plus longue que les 7 patients ayant un taux d'expression élevé (16,1 mois *versus* 6,9 mois, $p < 0,0001$). Des résultats analogues étaient observés parmi les 21 patients ayant un faible taux d'expression de *TS* (15,1 mois *versus* 5 mois respectivement en cas de taux faible et élevé d'ARNm de *ERCC1* ; $p = 0,001$). En analyse multivariée, le taux d'expression d'*ERCC1* était un facteur pronostique indépendant avec un Hazard Ratio de 9,4 (IC 95 % ; 4,1-21,7).

► **Alors que la valeur prédictive de *TS* sur la réponse à une chimiothérapie à base de 5FU reste incertaine après les résultats de cette étude qui rapporte des données contradictoires à celles habituellement observées (meilleure réponse au**

5FU, si faible taux de *TS*), celle du taux d'expression d'*ERCC1* confirme son intérêt chez les patients recevant de l'Oxaliplatine pour un cancer gastrique [3,4], ce qui avait déjà été montré dans le cancer colorectal [5,6]. Sous réserve d'une validation de ces résultats dans un essai prospectif et randomisé, d'autres chimiothérapies que les sels de platines, devraient être envisagées chez les patients ayant un taux d'*ERCC1* élevé.

► Références

- [1] METZGER R., LEICHMAN C.G., DANENBERG K.D. *et al.* ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16:309-16
- [2] WEI J., ZOU Z., QIAN X. *et al.* ERCC1 mRNA levels and survival of advanced gastric cancer

patients treated with a modified FOLFOX regimen. *Br J Cancer* 2008; 98:1398-1402

[3] KWON H.C., ROH M.S., OH S.Y. *et al.* Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:504-9

[4] MATSUBARA J., NISHINA T., YAMADA Y. *et al.* Impacts of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 98:832-9

[5] ARNOULD S., HENNEBELLE I., CANAL P. *et al.* Cellular determinants of oxaliplatin sensitivity in colon cancer cell lines. *Eur J Cancer* 2003; 39:112-9

[6] SHIROTA Y., STOEHLMACHER J., BRABENDER J. *et al.* ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:4298-304



Le cancer colorectal (CCR) est un problème prioritaire de santé publique dans les pays occidentaux, alors que son incidence demeure faible dans d'autres pays. Au-delà des facteurs génétiques, la part des facteurs environnementaux semble donc majeure. La consommation d'alcool semblait reliée à un risque supérieur de CCR dans certaines études cas-témoins mais n'avait pas été clairement démontrée dans une grande étude de cohorte. C'est chose faite avec cette étude issue de la vaste base de données de l'EPIC [1].

Patients et méthodes : L'EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) est une étude de cohorte prospective réunissant 23 centres dans 10 pays européens. Entre 1992 et 1998, les données médicales de 521 457 patients âgés de 35 à 70 ans ont été enregistrées avec des questionnaires spécifiques d'alimentation, de mode de vie et des données anthropométriques. Le recueil ultérieur des données était

Alcool et cancer colorectal : un risque confirmé

P. Artru (Lyon)

assuré en liaison avec les registres de cancer, les assurances et le suivi des patients.

Résultats : À partir de 478 732 participants, soit 2 977 833 personnes/année, 1 883 cas de CCR ont été identifiés (dont 1 184 côlons et 649 rectums). Il existait un risque significativement plus élevé de cancer du rectum ($p < 0,01$) et du côlon distal (côlon gauche et sigmoïde) ($p = 0,03$) en cas de consommation élevée d'alcool. Ce risque apparaissait proportionnel à la consommation d'alcool (tableau). En revanche, cette association n'était pas retrouvée pour les cancers du côlon proximal (droit et transverse) ($p = 0,71$).

Une augmentation, durant l'étude, de la consommation d'alcool de 15 g/j entraînait également une majoration significative du risque de cancer. Enfin, la bière semblait plus à risque de CCR que le vin

en cas de consommation excessive [HR 1,38 (1,08-1,77) *versus* 1,21 (1,02-1,44)] mais cette différence n'était pas significative ! L'élévation enfin du risque de CCR existait quel que soit le sexe.

► **En conclusion, une consommation d'alcool supérieure à 30 g/j semble bien être un facteur de risque indépendant de CCR. Le rôle carcinogène de l'alcool est évoqué avec des teneurs en acétaldéhyde plus élevées dans le côlon distal et le rectum en raison de la concentration des selles, expliquant potentiellement les différences observées. Bref, une nouvelle bonne raison de boire avec modération...**

► Référence

- [1] FERRARI P., JENAB M., NORAT T. *et al.* Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007; 121:2065-72

Consommation alcool	30-59,9 g/j	> 60 g/j	p
Risque de cancer du rectum (IC 95)	1,33 (0,91-1,94)	2,59 (1,62-4,13)	< 0,01
Risque de cancer du côlon distal (IC 95)	1,56 (1,03-2,38)	2,22 (1,2-4,13)	0,03



Le tabac augmente bien le risque de survenue de polypes colorectaux !

P. Artru (Lyon)

ble de risque relatif, excluant les populations à risque particulier (MICI, antécédent personnel ou familial, patients opérés...). La sélection des articles était établie par 3 reviewers indépendants.

Le risque d'adénomes à haut potentiel évolutif (> 10 mm, vilieux ou dysplasie sévère), obtenu sur 11 études seulement, était corrélé au tabagisme et s'élevait à 2,04 (IC 95 ; 1,56-2,66) contre un RR de 1,52 (IC 95 ; 1,22-1,90) pour les adénomes de bas grade ou de petite taille (p = 0,024). Le RR semblait plus élevé dans les études avec coloscopie complète que dans les autres.

Malgré plusieurs indices scientifiques, le tabac n'est toujours pas reconnu comme un facteur de risque établi du cancer colorectal (CCR) pour le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En revanche, plusieurs études ont souligné l'association entre tabagisme et polypes colorectaux. Une méta-analyse de ces études vient d'être publiée par une équipe new-yorkaise [1].

Matériel et méthodes : À partir de *Pub Med* et d'une recherche bibliographique manuelle, différentes études ont été sélectionnées. N'ont été retenues que les études indépendantes, avec calcul possi-

Résultats : Sur 125 articles consultés en version intégrale, 42 ont été retenus, publiés entre 1988 et 2007 et concernant 15 354 cas index et 100 011 contrôles. L'exploration colique avait été complète dans 26 études, et partielle dans 16 études.

Le risque relatif de polypes (RR) chez les sujets fumeurs *versus* les non-fumeurs était de 2,14 (IC 95 ; 1,86-2,46). Le RR chez les anciens fumeurs *versus* les patients n'ayant jamais fumé était de 1,47 (IC 95 ; 1,29-1,67). Le RR était corrélé à l'importance du tabagisme avec une augmentation de 13 % par tranche supplémentaire de 10 paquets/année.

► **Au total, cette méta-analyse basée sur un vaste échantillon de données confirme que le tabac double le risque de survenue de polypes colorectaux. Outre le message clinique à délivrer à nos malades, ce travail est également important sur le plan théorique puisqu'il indique bien qu'une ou plusieurs substances contenues dans la fumée du tabac peuvent intervenir dans la cancérogenèse colique à un stade précoce.**

► Référence

[1] BOTTERI E., IODICE S., RAIMONDI S. *et al.* Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:388-95

Cancers coliques sur MICI : une cancérogenèse particulière

J.-C. Saurin (Lyon)

Le cancer colorectal provient de la transformation maligne d'une cellule colique (épithéliale) par 2 voies :
 – celle de la cancérogenèse classique (APC, Ki-ras, p53, dite « séquence de Vogelstein »);
 – celle de la cancérogenèse MSI (pour MicroSatellite Instability), voie alternative (15 % des cas) souvent secondaire au blocage du gène MLH1 réalisant des cancers du côlon droit sporadiques chez la femme âgée avec mutations de BRAF. Cette voie MSI est aussi caractéristique des cancers survenant dans le cadre du syndrome HNPCC (Hereditary Non

Polyposis Colorectal Cancer), mais avec des anomalies génétiques un peu différentes des cancers sporadiques de la femme âgée.

La voie de cancérogenèse responsable des néoplasies coliques ou de l'intestin grêle des MICI est intéressante ; par la présence de néoplasies planes, elle rappelle la situation du syndrome HNPCC, et les facteurs carcinogènes particuliers (inflammation chronique et immunosuppression) laissent penser qu'une cancérogenèse différente pourrait être impliquée.

Le travail de Svrcek et coll. [1], conçu par une des équipes de pointe au niveau mondial (R Hamelin, A Duval) en matière d'instabilité des microsatellites, est une étude moléculaire très précise de ces cancers survenant en contexte de MICI. Le premier résultat important est que la fréquence des cancers et néoplasies MSI (car cet article concerne aussi des lésions de dysplasies de bas et haut grades) n'est pas plus élevée dans un contexte de MICI ou hors MICI (environ 8-9 %). Les néoplasies MSI en contexte de MICI ont des caractéristiques épidémiolo-

giques proches de celles des cancers du syndrome HNPCC et différentes des cancers colorectaux MSI sporadiques : prédominance masculine (2/3), âge jeune (moyenne 52 ans), prédominance droite modérée (50 % vs 80 % pour les cancers MSI sporadiques).

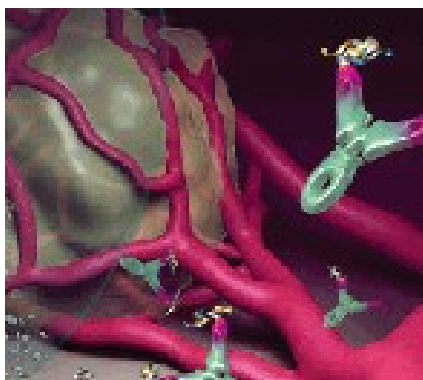
La principale différence entre ces cancers colorectaux « MSI en contexte de MICI » et ceux survenant en contexte sporadique est le mécanisme même de cette instabilité : la méthylation du gène MLH1, quasiment systématique

dans les formes sporadiques, ne concerne ici que la moitié des néoplasies (3/6). D'autre part, la perte d'expression de MLH1, quasi systématique en contexte sporadique, est remplacée par la perte de l'une des autres protéines de réparation de l'ADN (MSH2, MSH6 et même PMS2) : la perte de l'une de ces protéines hors contexte de syndrome HNPCC (mutation germinale) n'est pas facile à expliquer d'un point de vue physiologique, et les auteurs n'abordent d'ailleurs pas ce sujet.

► **Le message à retenir, pour la pratique, est que l'analyse biologique de tumeurs chez des sujets jeunes porteurs de cancer colorectal en contexte de MICI peut faire croire, à tort dans la grande majorité des cas, à un syndrome HNPCC... et que les voies de cancérogenèse du cancer colorectal sont encore un peu plus compliquées qu'on ne le pensait !...**

► **Référence**

[1] SVRCEK M. et al. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 27-4231



Le schéma d'association de l'Oxaliplatine et du 5FU infusien, dénommé « Folfox », initialement mis au point et décrit par Aimery de Gramont [1] représente un standard de traitement du CCRm en 1^{re} ligne en Europe et aux USA. La Capécitabine, fluoropyrimidine orale, s'est montrée d'efficacité équivalente au bolus de 5FU dans le CCRm [2] et le traitement adjuvant des cancers coliques de stade III [3]. Son association à l'Oxaliplatine, constituant le schéma Xelox, a montré, dans les études de phase II en 1^{re} ligne du CCRm, des taux de réponse de l'ordre de 55 % et des survies globales de 19,5 mois. Dans cette situation, plusieurs études de phase III randomisée ont cherché à établir l'équivalence (ou la non-infériorité) des schémas Folfox et Xelox dont les résultats définitifs de l'étude de grande envergure NO 16966, très récemment présentés dans le *Journal of Clinical Oncology*, sont ici résumés [4].

Patients et méthodes : Le design initial de l'étude était de comparer, en 1^{re} ligne du CCRm, dans un essai randomisé de phase III, les bras Folfox 4 et Xelox avec, comme objectif principal, la non-infériorité de la survie sans progression du

Cancer colorectal métastatique (CCRm) : **Folfox, Xelox** : une équivalence bien établie en première ligne

G. Lledo (Lyon)

bras Xelox. Le schéma Xelox comprenait, toutes les 3 semaines, une perfusion de 2 heures d'Oxaliplatine à la dose de 130 mg/m², et une prise orale matin et soir de 1 000 mg/m² de Capécitabine pendant 14 jours. Après le début du recrutement, le protocole fut amendé en raison de la mise à disposition du Bevacizumab dans cette indication : il en résulta une étude plus complexe avec plan factoriel 2 × 2 randomisant les patients, d'abord en 2 bras, Folfox ou Xelox, puis en assignant à chacun l'adjonction de placebo ou de Bevacizumab afin d'établir l'apport de ce dernier associé à schéma 5FU-Oxaliplatine en 1^{re} ligne. Ces derniers résultats ont été publiés séparément, et ne sont pas résumés ici.

Résultats : Ils portent, en intention de traiter, sur une population de 634 patients issus du recrutement initial de l'étude à 2 bras, à laquelle se sont ajoutés 1 400 patients enrôlés après le début de l'étude ultérieure avec plan factoriel 2 × 2, soit un total de

2 034 patients constituant, pour les bras Folfox et Xelox, des cohortes bien équilibrées pour les caractéristiques patients (âge, sexe, indice de performance) et les caractéristiques de la maladie (site de la tumeur primitive, stade local ou métastatique au moment du diagnostic initial, nombre de sites métastatiques, taux de phosphatases alcalines, administration ou non d'un traitement adjuvant). Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Ces résultats de non-infériorité sur le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale se retrouvent dans les sous-groupes des patients ayant reçu, ou non, du Bevacizumab.

Profil de tolérance : Le Folfox fut responsable de plus de neutropénies de grades 3-4, et de plus de neutropénies fébriles alors que le Xelox provoqua plus de diarrhées et de syndromes mains-pieds de grades 3-4.

Commentaires : L'étude NO16966 constitue la vaste étude de phase III

	XELOX	FOLFOX	Hazard ratio	IC 97,5 %
Survie sans progression (mois)	8,0	8,5	1,04	0,93-1,16
Survie globale (mois)	19,8	19,6	0,99	0,88-1,12
Réponses investigateurs (%)	47	48	0,99	0,77-1,15
Réponses experts (%)	37	37	1	0,81-1,23

randomisée prouvant la non-infériorité du Xelox face au Folfox 4 traitement de 1^{re} ligne du CCRm. D'autres études avaient abouti à des résultats similaires en utilisant des schémas Capécitabine-Oxaliplatine identiques ou légèrement différents en 1^{re} ou 2^e ligne du CCRm. Enfin, Ducreux et al. [5] avaient montré l'équivalence

en 1^{re} ligne du Xelox tel qu'utilisé dans l'étude ici présentée et du Folfox6. **Le Xelox peut donc être considéré comme un traitement standard de 1^{re} ligne du CCRm.**

► Références

[1] De GRAMONT A et al. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-47

[2] Van CUTSEM et al. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097-4106

[3] TWELVES et al. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-2704

[4] CASSIDY J et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:2006-12

[5] DUCREUX et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:170 (suppl.; Abstr. 4029)

Cancer colorectal métastatique : utilisation du Bevacizumab en association à l'Oxaliplatine en première ligne de traitement

G. Lledo (Lyon)

Le Bevacizumab avait montré, en 1^{re} ligne métastatique, une supériorité face au placebo en association à l'Irinotécan, pour la survie sans progression et la survie globale ; ce qui lui avait valu l'obtention d'une AMM dans cette situation [1]. En 2^e ligne métastatique, cet antiangiogénique associé à l'Oxaliplatine avait également montré un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale comparé à un placebo [2].

Par ailleurs, le schéma Folfox est considéré comme un standard de 1^{re} ligne thérapeutique dans le CCRm en Europe et aux États-Unis [3]. Enfin, le schéma Xelox associant Oxaliplatine et Capécitabine, une fluoropyrimidine orale, s'est montré équivalent au Folfox lors de son utilisation dans le cancer colorectal aussi bien en situation métastatique de 1^{re} [4] et 2^e ligne, qu'en situation adjuvante [5].

Il apparaissait donc logique de comparer, en 1^{re} ligne thérapeutique, les schémas Folfox ou Xelox au même schéma associé au Bevacizumab. Il s'agissait là de l'objet de la deuxième partie de la vaste étude randomisée NO16966. Celle-ci avait débuté par une comparaison en 1^{re} ligne métastatique entre les schémas Xelox et Folfox puis, au moment de la commercialisation du Bevacizumab, un amendement avait permis d'associer ces schémas, soit au Bevacizumab, soit au placebo par une

deuxième randomisation. Les résultats de cette seconde partie viennent d'être publiés dans le *Journal of Clinical Oncology*, et sont ici rapportés [6].

Patients et méthodes : Mille quatre cent un (1 401) patients porteurs d'un CCRm, non prétraités, ont donc été randomisés dans un plan factoriel 2 × 2, et ont reçu du Xelox ou du Folfox 4 associé, soit à un placebo, soit au Bevacizumab. Le premier objectif de l'étude était la survie sans progression. Les résultats sont regroupés dans le tableau 1.

Il est observé que l'objectif principal est atteint avec une survie sans progression améliorée de manière significative chez les patients ayant reçu du Bevacizumab. En revanche, la survie globale n'est pas significativement différente dans le groupe Bevacizumab, et le taux de réponse est similaire dans les deux bras.

L'analyse des traitements reçus indique que, bien que cela ait été prévu au protocole, la poursuite du traitement, jusqu'à progression, a été réalisée chez seulement 29 % des patients sous Bevacizumab et 47 % des patients sous placebo avec, en particulier, l'arrêt conjoint du 5FU ou de la Capécitabine et du Bevacizumab lors de l'interruption de l'Oxaliplatine pour neurotoxicité.

Commentaires : Il est donc confirmé, comme dans les études antérieures que le Bevacizumab, en 1^{re} ligne thérapeutique associée à la chimiothérapie, augmente la survie sans progression dans le CCRm, mais avec une amplitude moindre que dans l'étude d'Hurwitz [1]. Cependant, l'amplitude du bénéfice obtenu par le Bevacizumab est considérablement améliorée si la PFS est calculée sous traitement (PFS « on treatment »), comme cela était prévu au protocole. En revanche, le calcul de la

Tableau 1

	Folfox/Xelox + BEV	Folfox/Xelox + Placebo	HR (IC 97,5 %)	p
PFS « général » (mois)	9,4	8	0,83 (0,72-0,95)	0,0023
PFS « on treatment » (mois)	10,4	7,9	0,63 (0,52-0,75)	< 0,001
Survie globale (mois)	21,3	19,9	0,89 (0,76-1,03)	0,077
Taux de réponse (%)	38	38	1 (0,78-1,28)	0,99

PFS « on treatment » n'est pas modifié dans le bras placebo.

D'autre part, contrairement aux deux études citées en introduction [1,2], la survie globale améliorée dans le bras Bevacizumab ne l'a pas été de manière significative. L'échec dans l'obtention d'un gain significatif en survie globale dans le bras Bevacizumab est probablement aussi en relation avec l'interruption prématurée des traitements antiangiogéniques et des fluoropyrimi-

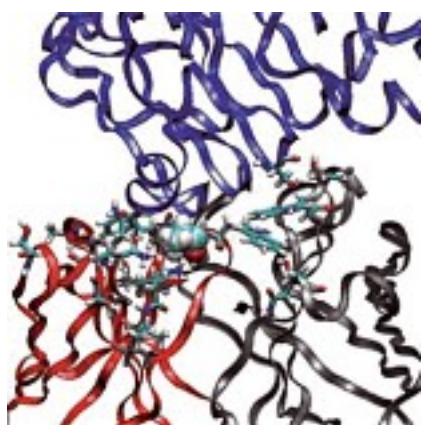
dines au moment de la toxicité de l'Oxaliplatine alors que les patients n'étaient pas progressifs.

Il résulte de ces observations que la poursuite jusqu'à progression du traitement semble bien être un facteur important pour optimiser le bénéfice du Bevacizumab.

À signaler, enfin, que la toxicité a été comparable à celle attendue avec l'utilisation de ces protocoles.

► Références

[1] HURWITZ H. *et al. N Engl J Med* 2004; 350:2335-42
 [2] GIANTONIO B.J. *et al. J Clin Oncol* 2007; 25:1539-44
 [3] DE GRAMONT A *et al. J Clin Oncol* 2000; 18:2938-47
 [4] CASSIDY J. *et al. J Clin Oncol* 2008; 26:2006-12
 [5] TWELVES *et al. N Engl J Med* 2005; 352:2696-2704
 [6] SALTZ L *et al. J Clin Oncol* 2008; 26:2013-9



La mutation k-ras, un facteur de non-réponse au Cetuximab

J.-C. Saurin (Lyon)

De nombreuses études ont été publiées sur le thème des corrélations entre la présence de telle ou telle anomalie moléculaire, d'une part, et, d'autre part, la réponse au traitement et le pronostic des cancers colorectaux.

Malgré cela, il n'existait en 2007 aucune utilisation pratique de la biologie moléculaire pour adapter le traitement par chimio-biothérapie des cancers colorectaux. Cet état de fait est certainement, en 2008, en cours de changement au vu de plusieurs études récentes dont celle de Di Fiore *et al.* [1], ici rapportée, et celle de Lièvre *et al.*, également résumée dans ce numéro de *Cancéro digest* (voir éditorial) [2].

En effet, la présence d'une mutation de l'oncogène KRAS est une anomalie classique et fréquente des cancers colorectaux comme des adénomes, dont l'influence sur la réponse aux inhibiteurs de l'EGF semble déterminante. L'équipe de Rouen [1] a recruté, entre 2004 et 2005,

59 patients porteurs de métastases d'origine colorectale traités après leur 1^{re} ligne thérapeutique par Cetuximab avec Oxaliplatine ou Irinotécan.

Un taux de contrôle de la maladie de 52 % fut enregistré avec 20 % de réponse complète ou partielle et 32 % de stabilité tumorale. Une mutation de KRAS était détectée par les méthodes les plus sensibles dans 37 % des cas, ce qui correspond sensiblement à la fréquence attendue dans le cancer colorectal. Le tableau ci-dessus montre les résultats de corrélation entre réponse et mutation Kras qui apparaissent très impressionnants puisqu'aucun patient porteur d'une mutation Kras ne présentait de réponse objective à la chimio-biothérapie.

Une synthèse de la littérature, menée par le premier auteur de ce travail, montre que seulement 4 patients sur 753 atteints d'un cancer colorectal, et présentant une mutation de KRAS, bénéficiaient d'une réponse aux anti-EGF.

La mutation de KRAS est, par ailleurs, simple à détecter sur une tumeur fixée en paraffine ou congelée, et il existe en particulier des méthodes, quasiment automatisables, de PCR sensibles et spécifiques de ces mutations (il s'agit, en

fait, de plusieurs mutations situées au même endroit du gène). On peut donc imaginer, dans un futur proche, une recherche systématique sur pièce opératoire ou biopsie hépatique, afin de ne plus utiliser les anti-EGF chez les patients dont la tumeur présente une mutation de KRAS.

Il existe cependant 2 limitations :

a) une proportion non négligeable des cas de maladie stable présente une mutation, et il serait peut-être dommageable, pour quelques patients, de ne pas essayer ce traitement dans cette situation. En effet, bien que la stabilité soit sans doute en rapport avec la chimiothérapie cytotoxique associée, il n'est pas exclu que les anticorps anti-EGFR agissent en dehors de la voie de signalisation dépendante d'EGFR, en particulier par des phénomènes immunitaires de type ADCC.

b) cette recherche devra être standardisée (type de tests), et le travail de Rouen montre bien que toutes les méthodes n'ont pas la même sensibilité de détection de la mutation.

► Références

[1] DI FIORE F. *et al. Brit Journal of Cancer* 2007; 96-1166
 [2] LIÈVRE A. *et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. J Clin Oncol* 2008; 26(3): 374-9

	Réponse complète (n = 2)	Réponse partielle (n = 10)	Stabilité (n = 19)	Progression (n = 28)
KRAS muté	0	0	5 (26 %)	17 (60 %)

Expression du facteur NF-kB et efficacité de l'association Cetuximab-Irinotécan

Christine Rebuschung (Grenoble)



NF-kB (Nuclear Factor-kappa B) est un complexe protéique qui joue le rôle de facteur de transcription. Outre son rôle dans le processus inflammatoire, il est impliqué dans les mécanismes d'oncogenèse, en particulier dans la prolifération, la migration cellulaire et l'apoptose. En conditions physiologiques, NF-kB est inactif et est localisé dans le cytoplasme de la cellule. Dans certaines tumeurs, NF-kB est activé via différentes voies de signalisation dont la voie du récepteur à l'EGF, et intègre alors le noyau cellulaire. L'activation de NF-kB induit une résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie, probablement par inhibition de la réponse apoptotique à ces traitements. L'objectif de cette étude clinico-biologique [1] a été d'évaluer le rôle prédictif de l'expres-

sion de NF-kB sur la réponse et la survie sans progression de patients traités par Irinotécan et Cetuximab pour un CCRm.

Méthodes : Toutes les tumeurs étudiées exprimaient l'EGFR en immunohistochimie. L'expression de NF-kB était considérée comme positive lorsqu'un marquage nucléaire du complexe (témoin de son activation) était mis en évidence en immunohistochimie. Soixante-seize (76) patients ont été inclus avec, pour 75 % d'entre eux, un traitement par Irinotécan et Cetuximab après échec d'au moins 2 lignes de chimiothérapie.

Résultats : L'expression nucléaire de NF-kB a été mise en évidence sur 60 % des tumeurs, et représentait un facteur de mauvais pronostic : en effet, le taux de réponse était de 10 % dans cette population contre 48 % pour celle dont la tumeur n'exprimait pas NF-kB ($p = 0,0007$). Par ailleurs, la survie sans progression et la survie globale étaient respectivement de 3 mois et 9,5 mois en cas d'expression de NF-kB versus 6,4 mois ($p = 0,021$) et 15,8 mois ($p = 0,036$) en l'absence d'expression nucléaire de ce facteur. En analyse multivariée, la valeur prédictive de NF-kB sur la survie s'est révélée indépendante des autres facteurs pronostiques, tel le rash cutané.

Au total, l'expression nucléaire de NF-kB, témoin de son activation, apparaît donc comme un facteur prédictif de résistance à l'association Irinotécan-Cetuximab. L'inhibition de la voie de l'EGFR par le Cetuximab ne permet pas de lever la résistance à la chimiothérapie induite par ce facteur de transcription. Une étude préclinique avait cependant montré que les capacités de la cellule tumorale à entrer en apoptose peuvent être restaurées en inhibant la voie NF-kB par un anticorps anti-EGFR. Le présent travail ne permet pas d'aboutir au même résultat suggérant la pluralité des voies d'activation de NF-kB.

► Cet article souligne la nécessité d'identifier rapidement des marqueurs prédictifs de l'efficacité des thérapies ciblées et, en particulier, des inhibiteurs de l'EGFR pour mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ces thérapies. Comme la mutation du gène Kras, l'activation de NF-kB pourrait être l'un de ces marqueurs mais son rôle prédictif nécessite d'être validé dans le cadre d'essais prospectifs incluant un nombre important de patients.

► Référence

[1] SCARTOZZI M., BEARZI I., PIERANTONI C. et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:3930-5

Réaction d'hypersensibilité au Cetuximab : rôle des IgE dirigés contre le galactose- α -1,3-galactose

Astrid Lièvre (Paris)

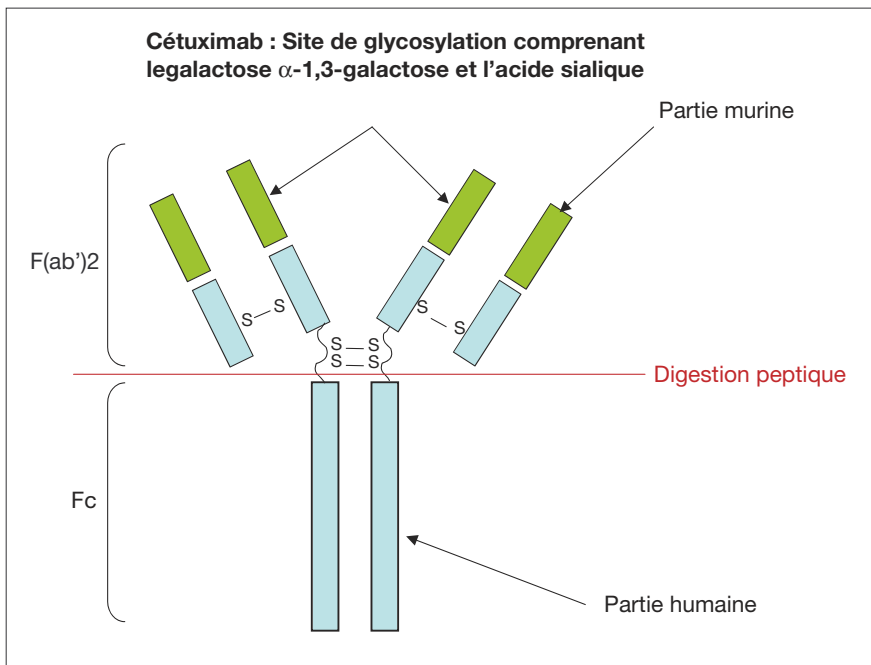
Le Cetuximab, utilisé dans le traitement du CCRm, est associé à des Réactions d'HyperSensibilité (RHS) sévères dans environ 1 % des cas. Cependant, des taux plus élevés, allant jusqu'à 22 %, ont été rapportés dans certaines régions des États-Unis (Caroline du Nord, Arkansas, Missouri, Virginie et

Tennessee). Ces réactions surviennent dans les minutes suivant la perfusion de Cetuximab, et sont compatibles avec une anaphylaxie médiée par les IgE. L'hypothèse soulevée par les auteurs de cette étude américaine [1] était donc que les RHS sévères, survenant au décours de la première perfusion de

Cetuximab, étaient liées à la présence d'IgE dirigées contre le Cetuximab.

Les auteurs ont donc recherché la présence d'IgE anti-Cetuximab dans le sérum de 4 groupes de sujets :

– 76 patients traités par Cetuximab (analyse avant traitement) dans diffé-



rents centres, essentiellement dans le Tennessee, l'Arkansas et la Caroline du Nord, dont 25 ayant présenté une RHS ;

- 72 sujets-contrôles sains du Tennessee appariés avec le groupe 1 pour l'âge, le sexe, l'éthnie et la consommation de tabac ;
- 49 sujets-contrôles ayant un cancer ORL, traités en Californie ;
- 341 femmes-contrôles à Boston.

Des IgE anti-Cetuximab ont été retrouvées dans le sérum préthérapeutique chez 17 des 25 (68 %) patients ayant présenté une RHS au Cetuximab contre seulement un des 51 (1,9 %) patients n'ayant pas souffert de RHS ($p < 0,001$).

La sensibilité et la spécificité des IgE anti-Cetuximab pour prédire une RHS, quel que soit son grade, étaient de 68 et

98 % respectivement, et pour prédire une RHS sévère (grades 3 et 4) de 92 et 90 % respectivement.

Parmi les 8 patients rapportés comme ayant présenté une RHS mais chez lesquels il n'était pas retrouvé d'IgE anti-Cetuximab, 5 ont repris ultérieurement un traitement par Cetuximab, dont un seulement a présenté une nouvelle RHS alors que les 4 autres n'ont pas reposé de problème d'hypersensibilité.

Parmi les trois groupes de sujets-contrôles, des IgE anti-Cetuximab ont été détectées chez 15 des 72 (20,8 %) sujets sains du Tennessee (prévalence et titre des anticorps identiques à ceux du groupe traité par Cetuximab au Tennessee), 3 des 49 (6,1 %) sujets californiens ayant un cancer ORL et 2 des 341

(0,6 %) femmes-contrôles de Boston. Les faibles taux d'IgE anti-Cetuximab observés dans ces deux derniers groupes sont en parfaite harmonie avec les faibles taux de RHS constatés dans ces régions [2].

Plus de 95 % des IgE anti-Cetuximab étaient spécifiques de la fraction Fab de l'anticorps où sont localisés plusieurs saccharides dont le galactose α -1,3-galactose (figure).

Grâce à l'utilisation du CHO-C225, un variant du Cetuximab (fabriqué à partir d'une lignée cellulaire de hamster chinois) n'ayant pas la même glycosylation que le Cetuximab en raison de l'absence de galactose α -1,3-galactosyl-transferase, les auteurs ont pu montrer que ces IgE anti-Cetuximab étaient spécifiques du galactose α -1,3-galactose.

► **En conclusion, la présence au niveau sérique, avant traitement, d'anticorps de type IgE dirigés contre l'oligosaccharide galactose α -1,3-galactose situé sur la fraction Fab du Cetuximab, pourrait expliquer les réactions d'hypersensibilité sévères observées avec le Cetuximab, particulièrement élevées dans certaines régions des États-Unis.**

► Références

- [1] CHUNG C.H., MIRAKHUR B., CHAN E. *et al.* Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358:1109-17
- [2] O'NEIL B.H., ALLEN R., SPIGEL D.R. *et al.* High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2008; 25:3644-8

Le Lipiocis en traitement adjuvant du CHC : quels résultats dix ans après ?

En 1999, un groupe de médecins de Hong-Kong démontrait, sur une courte série randomisée, l'intérêt d'une injection intra-artérielle hépatique unique de Lipiodol marqué à l'iode 131 (Lipiocis) après résection Ro d'un carci-

nome hépatocellulaire (CHC) [1]. L'essai avait été clos prématurément en raison d'un bénéfice net en taux de rechute, survie sans progression et survie globale à 3 ans. Depuis, ce traitement est le seul traitement adjuvant validé dans la

prise en charge du CHC. La même équipe vient de publier les résultats actualisés à 10 ans [2].

Patients et méthodes : Tous les patients avaient bénéficié d'une résection Ro

G. Lledo et P. Artru (Lyon)



avec marge supérieure ou égale à 1 cm. Ils ne devaient avoir reçu aucun autre traitement pour leur CHC. Une randomisation était réalisée entre une absence de traitement adjuvant et une injection intra-artérielle hépatique de Lipiocis, équivalant à une irradiation de 44,63 Gy du parenchyme hépatique. Les patients devaient séjourner en chambre plombée en moyenne 10 à 14 jours après l'injection.

Résultats : Sur 116 patients opérés, 43 avaient été randomisés : 21 dans le groupe Lipiocis, 22 dans le groupe

contrôle. Trois (3) des 21 patients du groupe Lipiocis n'ont finalement pas reçu d'injection mais restaient dans le suivi du groupe en intention de traiter.

Avec un suivi médian de 66 mois, 10 (47,6 %) et 14 (63,6 %) rechutes ont été observées respectivement dans les groupes traités et contrôle ($p = 0,29$). Le nombre de récurrences intrahépatiques n'était pas différent dans le groupe traité 9 (42,9 %) et le groupe contrôle 12 (54,5 %) ($p = 0,28$), mais le délai médian de la rechute intrahépatique était plus long dans le groupe traité (19 *versus* 7 mois) ($p = 0,013$).

Les taux de survie sans rechute à 5 ans étaient de 61,9 % *versus* 31,8 % ($p = 0,04$), avec des taux de survie globale à 5 ans de 66,7 % *versus* 36,4 % ($p = 0,043$). Ces différences restaient significatives à 7 ans mais ne l'étaient plus à 10 ans : survie sans rechute : 47,6 % *versus* 27,3 % ($p = 0,089$) et survie globale : 52,4 % *versus* 27,3 % ($p = 0,09$). Sept (7) des 11 décès du groupe traité étaient liés au CHC contre 14 des 15 décès du groupe contrôle.

Commentaires : Ces résultats au long terme semblent bien valider le concept du Lipiocis adjuvant. L'absence de bénéfice significatif après 7 ans peut, en effet, s'expliquer d'une part par les effectifs trop faibles de l'essai qui n'avait donc pas la puissance nécessaire et, d'autre part, par la possible survenue de nouveaux cas de CHC liés à la pathologie hépatique sous-jacente et se développant bien après le traitement adjuvant. Un essai adjuvant est toujours en cours en France dont les résultats devraient être disponibles avant la fin de la décennie.

► Références

- [1] LAU W.Y., LEUNG T.W., HO S.K. *et al.* Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999; 353:797-801
- [2] LAU W.Y., LAI E.C.H., LEUNG T.W. *et al.* Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg* 2008; 247:43-8

Quel est l'intérêt d'une reprise chirurgicale devant la découverte fortuite d'un cancer de la vésicule après cholécystectomie ?

P. Artru (Lyon)

Seuls 30 % des cas de cancer de la vésicule sont diagnostiqués en préopératoire alors que 70 % d'entre eux correspondent à une découverte fortuite sur pièce de cholécystectomie. Le diagnostic de cancer est porté, selon les séries, sur 0,2 à 2,9 % des pièces de cholécystectomies. Une reprise chirurgicale pour résection large du lit vésiculaire (ou segmentectomies IV b et V), avec curage ganglionnaire, est recommandée par la plupart des référentiels en cas d'adénocarcinomes de stade pT2 ou plus. Un registre allemand a permis d'analyser l'intérêt d'une réintervention précoce. Pour cela, un registre allemand des cas d'adénocarcinomes vésiculaires de découverte fortuite a été créé en 1997.

Résultats : 439 cas ont été analysés dont 75 % survenus chez des femmes. La



chirurgie initiale était une cœlioscopie dans 239 cas, une laparotomie dans 131 cas et une conversion pour des raisons non cancérologiques dans 69 cas. Le nombre de tumeurs pT2 était de 200 dont 85 bénéficièrent d'une reprise chirurgicale. **Il existait un gain net de survie à 5 ans chez ces derniers patients, soit 55 % *versus* 35 % chez les malades non réopérés ($p = 0,037$).** Chez les

85 patients avec tumeur pT3, seuls 32 furent repris sans bénéfice de survie ($p = 0,68$). Il en était de même chez les 33 patients avec lésion pT4 dont 6 furent réopérés.

Pour les patients pT2 réopérés, le délai moyen entre la cholécystectomie initiale et la reprise fut de 14,4 jours avec seulement 15 des 85 patients réopérés plus de 30 jours après la cholécystectomie. Il n'a pas été constaté de différence en survie entre les patients repris selon la technique du lit vésiculaire élargi, ou ceux traités par une bi-segmentectomie IVb/V. L'envahissement ganglionnaire avait un impact pronostique majeur avec une survie à 5 ans nulle en cas d'envahissement ganglionnaire. Chez les patients réopérés, 22 % présentaient un envahissement ganglionnaire en cas

de tumeur vésiculaire pT2, contre 44 % pour les tumeurs pT3.

► Au total, la reprise chirurgicale des patients avec adénocarcinome vésiculaire pT2 de découverte fortuite paraît indispensable. Elle est également recommandée en cas de lésion pT3, en raison du haut risque

d'envahissement ganglionnaire, même si la trop faible population concernée dans cette étude rétrospective ne permet pas d'observer de bénéfice en survie. En revanche, il ne semble pas y avoir de bénéfice évident à reprendre une lésion pT4. Une attitude thérapeutique adjuvante serait souhaitable, compte

tenu du pronostic médiocre de ces cancers, même après chirurgie Ro.

► Référence

GOETZE T.O., PAOLUCCI V. Benefits of Reoperation of T2 and More Advanced Incidental Gallbladder Carcinoma. Analysis of the German registry. *Ann Surg* 2008; 247:104-8

GIST : les dernières news !

B. Landi (Paris)

Depuis le dernier *Cancéro digest* dans lequel elles étaient déjà abordées, les Tumeurs Stromales Digestives (GIST) ont encore fait l'objet de publications importantes, notamment dans un numéro récent de *Journal of Clinical Oncology*.

1. **La première étude** [1] correspond aux résultats à long terme (médiane de suivi de 63 mois) de l'essai initial de phase II qui a permis l'enregistrement de l'Imatinib (Glivec®) dans les GIST à un stade avancé [1]. Il s'agissait d'une étude randomisée où les 147 patients inclus recevaient 400 ou 600 mg/j d'Imatinib. La médiane de survie a été atteinte (57 mois). La survie est similaire entre les 2 bras (400 versus 600 mg par jour d'Imatinib). Elle est, en revanche, très différente selon la nature des mutations de KIT : 36 semaines en cas de GIST *wild-type* (sans mutation retrouvée), 192 semaines (42 mois) en cas de mutation sur l'exon 9 (environ 10 à 15 % des patients présentent ce type de mutation) et une médiane de survie non atteinte en cas de mutation sur l'exon 11 (mutation la plus fréquente, observée chez environ 2/3 des patients). Chez les répondeurs (68 % des patients selon les critères RECIST), la durée médiane de la réponse est de 27 mois, 50 % des patients ayant une réponse objective dans les 3 premiers mois de traitement et 75 % dans les 23 premières

semaines. La cinétique de la réponse n'a aucune influence sur la survie, et les patients ayant une maladie stable ont une survie similaire à celle des répondeurs (estimée à 55 % à 5 ans). À 5 ans, 31 % des patients étaient encore sous Imatinib.

En résumé, environ la moitié des patients sont donc vivants 5 ans après la mise en route du traitement par Imatinib, et la présence d'une mutation de l'exon 11 est le facteur de bon pronostic le plus important.

2. **La seconde publication** [2] rapporte les résultats de l'essai américain multicentrique randomisé de phase III dont le but était de comparer l'efficacité de l'Imatinib à 400 mg/j et à 800 mg/j dans les GIST à un stade avancé (746 patients) [2]. Les patients randomisés dans le bras à 400 mg/j, et qui progressaient pouvaient ensuite être traités à 800 mg/j. Avec un suivi médian de 4,5 ans, il n'existait pas de différence significative entre les 2 bras pour ce qui concerne le taux de réponse (45 % dans les 2 bras), la survie sans progression (médianes de 18 et 20 mois respectivement) et la survie globale (médianes de 55 et 51 mois). Les toxicités sévères (grade 3-4) étaient plus fréquentes dans le bras 800 mg/j d'emblée (27 % versus 20 % à 400 mg/j). Chez les patients progressifs à 400 mg/j, l'augmentation de la dose

à 800 mg/j a permis un contrôle transitoire de la maladie chez 33 % d'entre eux.

En conclusion, la dose quotidienne de 400 mg reste donc la dose standard avec recours possible à une dose double en cas de progression. Il faut toutefois noter que les résultats de l'influence du génotype de la tumeur sur l'efficacité du traitement ne sont pas rapportés ici, et qu'une analyse poolée de cette étude avec l'essai de phase III européen a montré que débuter à 800 mg/j chez les patients ayant une mutation de l'exon 9 allongeait de manière significative la survie sans progression [3]. Affaire à suivre donc ...

► Références

[1] BLANKE C.D., DEMETRI G.D., VAN MEHREN M. et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26:620-5

[2] BLANKE C.D., RANKIN C., DEMETRI G.D. et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26:626-32

[3] VAN GLABBEKE M.M., OWZAR K., RANKIN C. et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:10004 (abstract)

« 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). »



Avastin (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Extension d'indication dans
le cancer colorectal métastatique
Janvier 2008



AVASTIN[®]
bevacizumab

1^{er} anticorps monoclonal anti-VEGF⁽¹⁾

AVASTIN[®] 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION**^{*} : 100 mg de bevacizumab dans 4 ml et 400 mg dans 16 ml de solution à diluer pour perfusion. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : • Avastin (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. • Avastin est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel. • Avastin, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. • Avastin, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**^{*} : **Généralités** : Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente. La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes. Ne pas administrer par voie IV rapide ou en bolus. Les perfusions de Avastin ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose. **Cancer colorectal métastatique** : Avastin est recommandé soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion IV. Une réduction de dose n'est pas recommandée en cas de survenue d'effet indésirable. Dans ce cas, le traitement doit être soit suspendu de façon temporaire, soit arrêté de façon définitive. Pour plus de détails, voir Vidal. **Cancer du sein métastatique** : Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion IV. **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** : Avastin est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis de Avastin en monothérapie jusqu'à progression de la maladie. Avastin est recommandé à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines, en perfusion IV. Le bénéfice clinique chez les patients atteints de CBNPC a été démontré aux posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg. Pour plus de détails, voir Vidal. **Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)** : Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse. **Populations particulières** : voir Vidal. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés. Grossesse (voir Grossesse et allaitement). Chez les patients présentant des métastases non traitées du système nerveux central (SNC) (voir Mises en garde et précautions d'emploi et Effets indésirables). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**^{*} : Perforations gastro-intestinales. Fistule. Complications de la cicatrisation des plaies. Hypertension artérielle. Syndrome de Leucoencéphalopathie

Postérieure Réversible. Protéinurie. Thromboembolies artérielles. Thromboembolies veineuses. Hémorragies. Hémorragies pulmonaires/hémoptysies. Insuffisance cardiaque congestive. Neutropénies. **INTERACTIONS**^{*}. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT**^{*} : Avastin est contre-indiqué chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant les 6 mois qui suivent son arrêt. Les femmes doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement et ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES**^{*}. **EFFETS INDÉSIRABLES**^{*} : Perforations gastro-intestinales. Fistule. Cicatrisation des plaies. Hypertension artérielle. Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible. Protéinurie. Hémorragies. Hémorragies associées à la tumeur. Thromboembolies (artérielles et veineuses). Insuffisance cardiaque congestive. Autres événements indésirables rapportés depuis la commercialisation. Patients âgés. Anomalies des paramètres biologiques. **SURDOSAGE**^{*}. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES**^{*} : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonal ; L01XC07. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES**^{*}. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES**^{*}. **INCOMPATIBILITÉS**^{*} : glucose. **CONSERVATION**^{*} : 2 ans. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre 2°C et 30°C dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées. À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET MANIPULATION**^{*}. **CONDITIONS DE DELIVRANCE** : Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie. Agréé aux collectivités à l'exception du traitement de première ligne du CBNPC non épidermoïde avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, du traitement de première ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique et des nouvelles associations dans le CCRm. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. **NUMÉRO D'IDENTIFICATION** : 1 flacon (verre) de 4 ml : EU/1/04/300/001, CIP 566 200-7 - 1 flacon (verre) de 16 ml : EU/1/04/300/002, CIP 566 201-3. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Roche Registration Limited - 6 Falcon Way Shire Park - Welwyn Garden City AL7 1TW - Royaume-Uni. **REPRÉSENTANT LOCAL** : ROCHE 52, Boulevard du Parc - 92521 Neuilly sur Seine Cedex - Tél. 01 46 40 50 00. **DATE D'APPROBATION/REVISION** : Février 2008. V03/08.

^{*} Pour une information complète, consulter le dictionnaire VIDAL.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01 46 40 50 00.