

# Cancéro digest 0.2

*l'actualité en oncologie digestive*

ISSN : 1261-7458

&gt; SUPPLÉMENT À LA LETTRE DU CREGG

## Éditorial

### Chimiothérapie adjuvante des cancers coliques à l'ASCO 2003 : les résultats de l'essai mosaïc modifient les standards thérapeutiques !

Depuis 1990 et la publication de Moertel, la chimiothérapie adjuvante a montré son efficacité dans le traitement des cancers du côlon de stade III (c'est-à-dire avec envahissement ganglionnaire). Les résultats définitifs de l'étude IMPACT confirment le bénéfice considérable apporté par une chimiothérapie à base de 5 FU/Acide folinique pendant 6 mois par rapport au bras contrôle pour les stades III [2]. En France, l'étude C96-1 du GERCOR comparant le LV 5 FU2 (48 h tous les 15 jours) pendant 6 ou 9 mois au FUFOL Mayo Clinic (5 jours toutes les 4 semaines) pendant 6 ou 9 mois a conclu à l'équivalence de ces 4 options en termes de survie, avec une toxicité deux fois moindre pour le LV 5 FU2 [1]. Celui-ci, administré pendant 6 mois, est donc considéré comme le standard actuel.

Le protocole FOLFOX 4 (oxaliplatine à la dose de 85 mg/m<sup>2</sup> à J1 tous les 14 jours associée au schéma classique du LV 5 FU2) a démontré son intérêt en termes de taux de réponse de survie sans progression et de survie globale dans le cancer colorectal métastatique et représente un standard thérapeutique en première ligne thérapeutique dans cette indication en Europe et aux Etats-Unis [3,4].

L'essai MOSAÏC a comparé, en situation adjuvante, le FOLFOX 4 à un bras contrôle LV 5 FU2. L'objectif principal était la survie sans rechute à 3 ans ; les objectifs secondaires : la survie globale et la tolérance y compris à long terme. La randomisation prévoyait une stratification en fonction du centre, du T (T2, T3, T4), du N (N0, N1, N2) et enfin de l'existence ou non d'une perforation ou d'une occlusion inaugurale.

Entre octobre 1998 et janvier 2001, 2 246 patients opérés de façon curative d'un cancer du côlon (recruts exclus) ont été inclus dans 20 pays. Ils se répartissaient en 60 % de stade III et 40 % de stade II. Les 2 bras étaient comparables en tous points notamment pour le T, le N et les taux de tumeur occlusive (18 %) ou perforée (7 %).

Les taux de survie sans rechute à 3 ans ont été de 72,9 % dans le bras LV 5 FU2 *versus* 78,2 % dans le bras FOLFOX 4 (HR 0,77 [0,65-0,91], p < 0,01)

soit une diminution de 23 % du risque relatif de rechute. Pour les stades III, ces taux étaient respectivement de 65,3 % *versus* 72,2 % (HR : 0,76 [0,62-0,92]), et pour les stades II de 83,9 % *versus* 86,6 % (HR : 0,80 [0,57-1,15]). Cette analyse en sous-groupe ne s'accompagne pas du calcul du p, en raison du design de l'étude non-conçu pour cela.

Le taux de neutropénie grades 3-4 était supérieur dans le groupe FOLFOX (41 % *versus* 4,7 %) mais avec le même taux de neutropénie fébrile dans les 2 groupes. La seule différence concernait la neurotoxicité périphérique liée à l'oxaliplatine (12,4 % de grade 3 pendant le traitement régressant à 1 % à 1 an).

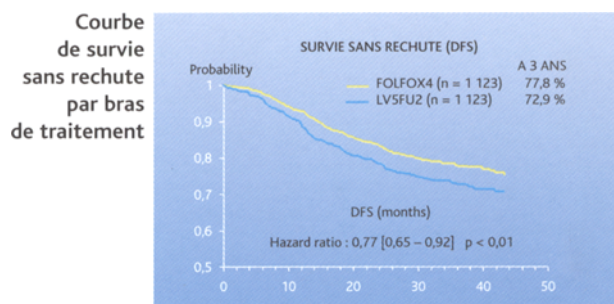
Ces données présentées en communication orale à l'ASCO [5] démontrent, de façon indiscutable, l'intérêt du FOLFOX 4 en situation adjuvante par rapport à un schéma à base de 5 FU/Acide folinique chez les patients opérés d'un adénocarcinome colique. Une AMM européenne devrait légitimer ces données. En attendant cette AMM, un traitement par FOLFOX 4 des stades III paraît, d'ores et déjà, une option thérapeutique envisageable.

G. LLEDO – A. de GRAMONT

*N.B. : les données chiffrées présentées dans ce texte ont été actualisées par rapport à la présentation à l'ASCO 2003.*

#### Références

- (1) ANDRÉ T. *et al.* *J Clin Oncol* 2003 ; sous presse.
- (2) SEITZ J.F. *et al.* *JFPD* 2003 ; A 69.
- (3) DE GRAMONT A. *et al.* *J Clin Oncol* 2000.
- (4) GOLDBERG R. *et al.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002-2003.
- (5) DE GRAMONT A. *et al.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003.



## Sommaire

### Éditorial

**Chimiothérapie adjuvante des cancers coliques à l'ASCO 2003 : les résultats de l'essai mosaïc modifient les standards thérapeutiques !**

G. LLEDO – A. DE GRAMONT

### Rapport de congrès :

#### L'ASCO 2003/CHICAGO

– Cancer du côlon métastatique : nouvelles approches thérapeutiques

– Cancer colorectal métastatique : chimiothérapie traditionnelle

– Cancer colorectal métastatique : retour de la chimiothérapie intra-artérielle

– Carcinose péritonéale d'origine colorectale

– Métastases hépatiques résécables : faut-il proposer une exérèse à tout prix ?

– Cancers de l'œsophage : le traitement médical exclusif va-t-il supplanter la chirurgie pour les lésions uT3-4 ?

– Cancers gastriques opérables : intérêt de la CT néoadjuvante

– Cancers gastriques métastatiques : vers des chimiothérapies enfin efficaces

– Cancers du pancréas localement avancés et métastatiques : le GEMOX en tête de peloton !

P. ARTRU - G. LLEDO

### Revue de presse :

#### • Hépatologie

– Carcinome hépatocellulaire : attendant la greffe ?

J. DUMORTIER

#### • Chirurgie

– Cancer du rectum : le volume influence sur les résultats

– Le nombre de ganglions précurage pour cancer du côlon pronostique indépendant

M. RIVOIRE

#### • Cancer colique

– Le statut « microsatellite tumeurs coliques peut-il préjuger d'une CT adjuvante à base de 5-FU ?

G. LLEDO

#### • Recherche

– Histogénèse des adénomes coliques « top-up » ou « top-down » !

J. TAÏEB

#### • Anatomopathologie

– Voici le premier cas de ghrélin récepteur positif

Geneviève MONGES

• **Fibres alimentaires et prévention du cancer colorectal : une question de qualité !**

P. ARTRU

### Enquête nationale

« FFCDD-ANGH-GERCOR » s'adresse aux tumeurs endocrines à localisation digestive

Catherine LOMBARD-BOHAS

6<sup>e</sup> Journée Lyonnaise de cancérologie

Gérard LLEDO (Lyon)

Pascal ARTRU (Lyon)

Jérôme DUMORTIER (Lyon)

Catherine LOMBARD-BOHAS (Lyon)

Christophe LOUVET (Paris)

Geneviève MONGES (Marseille)

Bertrand NAPOLÉON (Lyon)

Patrice PIENKOWKI (Montauban)

Michel RIVOIRE (Lyon)

Julien TAÏEB (Paris)

Éric VAILLANT (Lille)



ALN  
éditions

ALN ÉDITIONS 127, RUE SAINT-DIZIER 54000 NA

# Rapport de congrès : L'ASCO 2003/CHICAGO



L'ASCO 2003 aura été un grand cru en cancérologie digestive avec son lot d'informations de grande importance concernant surtout le cancer colorectal aussi bien en situation adjuvante (cf. éditorial) qu'en situation métastatique mais aussi à propos des cancers œsogastriques et pancréatiques. A n'en pas douter,

les implications en pratique courante ne se feront pas attendre !

## CANCER DU CÔLON MÉTASTATIQUE : nouvelles approches thérapeutiques

Outre les résultats d'essais de chimiothérapie traditionnelle, de chimiothérapie intra-artérielle hépatique et de chimio-hyperthermie péritonéale, les vedettes du congrès, en matière de cancer colorectal métastatique, ont véritablement été les thérapeutiques ciblées avec, en particulier, le BEVACUZIMAB inhibiteur de l'angiogenèse.



### I. Le BEVACUZIMAB (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal anti-VEGF

On rappelle que le VEGF est le principal facteur de croissance de l'angiogenèse et que, dans le cancer colorectal, son taux circulant corrélé au risque de rechute représente un bon reflet du pronostic.

Une étude de phase III américaine (Hurwitz # 3646) a testé le BEVACUZIMAB en première ligne métastatique en randomisant 815 patients en 2 bras : schéma standard IFL (5 FU, Acide folinique, CPT 11, considéré au moment de l'élaboration du protocole comme le standard de première ligne aux USA) associé à un placebo ou IFL associé au BEVACUZIMAB.

La toxicité a été identique dans les deux bras en dehors d'un taux plus important d'hypertension artérielle facilement contrôlable dans le bras BEVACUZIMAB.

Les résultats ont été spectaculairement en faveur du bras IFL + BEVACUZIMAB avec une augmentation très significative du taux de réponse (45 % *versus* 35 %,  $p = 0,029$ ) de la survie sans progression (10,6 *versus* 6,24,  $p < 0,00001$ ) et de la survie globale (20,3 mois *versus* 15,6 mois,  $p = 0,00003$ ).

	IFL/Placebo	IFL/BV	p
Survie globale (mois)	15,6	20,3	0,00003
Survie sans prog. (mois)	6,24	10,6	< 0,00001
Réponses objectives (%)	35	45	0,0029
Durée de réponse (mois)	7,1	10,4	0,0014

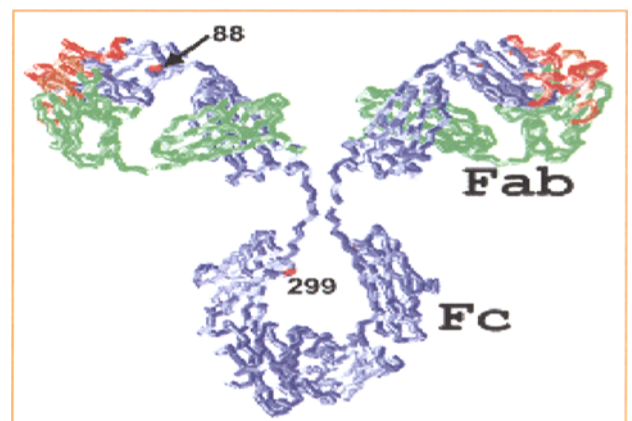
Le BEVACUZIMAB, premier inhibiteur de l'angiogenèse à démontrer une franche efficacité en clinique humaine, semble donc représenter une avancée très importante dans le traitement du cancer colorectal métastatique en première ligne, associé au CPT 11. Il devra rapidement être testé en association à l'OXALIPLATINE et, sans doute, en situation adjuvante.

### II. Toujours dans le domaine des thérapeutiques ciblées, le CETUXIMAB (ERBITUX®)

a confirmé les résultats favorables présentés antérieurement. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique, inhibiteur sélectif du récepteur de l'EGF (EGFR). Empêchant la liaison de celui-ci avec son ligand, il aboutit à une inhibition de la transduction du signal normalement induit par l'EGF, principal facteur de croissance tumorale.

Le CETUXIMAB a été testé en deuxième ligne thérapeutique, après échec du CPT 11, soit en monothérapie, soit associé au même schéma de CPT 11 qu'en première ligne thérapeutique, dans l'étude BOND 007 (Cunningham # 1012). Le traitement combiné s'est révélé significativement supérieur en terme de réponse (22,9 *versus* 10,8 %) de survie sans progression (4,1 mois *vs* 1,5) mais aussi de survie globale (8,6 *versus* 6,9 mois).

#### Structure tridimensionnelle du CÉTUXIMAB





Au total, le CETUXIMAB, chef de file des AC inhibiteurs de EGFR, semble restaurer une certaine efficacité au CPT 11 en deuxième ligne thérapeutique après échec de celui-ci en première ligne. Son utilisation, dès la première ligne thérapeutique, ainsi que son association à l'OXALIPLATINE doivent maintenant être envisagées.

## CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE : chimiothérapie traditionnelle

### I. L'étude OPTIMOX 1 (André # 1016) est un ambitieux projet de stratégie thérapeutique ayant réuni plus de 600 patients européens non-prétraités

Elle a comparé, en première ligne métastatique, un schéma traditionnel de type FOLFOX 4 mené jusqu'à progression à un schéma d'intensification thérapeutique initiale par FOLFOX 7 (OXALIPLATINE à 130 mg/m<sup>2</sup> associé à un schéma LV 5 FU2 simplifié) utilisé pendant 6 cures, suivi en cas de réponse ou de stabilité d'un traitement d'entretien par LV 5 FU2 simplifié à raison de 6 à 12 cures avant une réintroduction du FOLFOX 7. Il s'agissait donc de valider 3 concepts :

- intérêt d'une intensification de dose initiale pour accroître le taux de réponse et les chances de résectabilité secondaire curative ;
- intérêt d'un traitement d'entretien allégé systématique notamment en termes de toxicité et de qualité de vie par rapport à la poursuite classique d'une bithérapie de première ligne jusqu'à progression ou toxicité ;
- intérêt d'une réintroduction de l'oxaliplatine pour optimiser la survie globale et le temps de contrôle de la maladie.

Seuls les résultats préliminaires ont été présentés, en particulier, les résultats de survie globale ne sont pas encore matures ni le temps de contrôle de la maladie qui était l'objectif principal de l'étude.

Les taux de réponse apparaissent comparables (59,8 % pour FOLFOX 4 et 63,1 % pour FOLFOX 7). La tolérance est en faveur du bras OPTIMOX avec moins de neutropénies (suppression du bolus) mais aussi moins de neuropathies en raison de l'interruption systématique du FOLFOX à la 6<sup>e</sup> cure.

La survie globale et le temps de contrôle de la maladie seront matures l'an prochain mais le bras OPTIMOX sera peut-être défavorisé par un taux relativement faible d'environ 50 % de réintroduction de l'OXALIPLATINE (pour des raisons encore non totalement analysées).

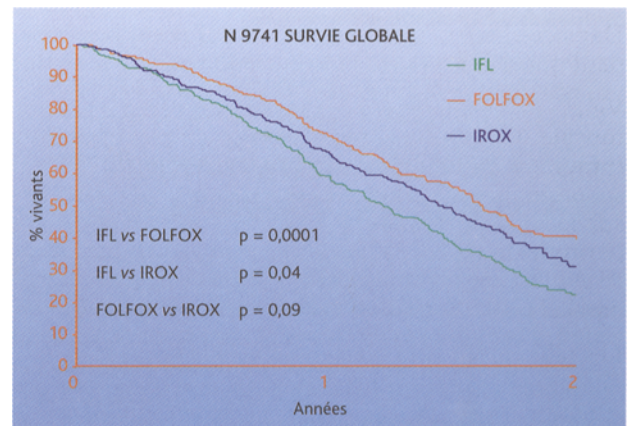
Quoi qu'il en soit, les résultats complets de l'étude OPTIMOX 1 (ASCO 2004) seront d'une grande importance pour guider nos futurs choix de stratégie thérapeutique.

L'étude OPTIMOX 2 qui va maintenant commencer, tentera de valider la théorie de la pause thérapeutique en substituant, après un traitement d'attaque par FOLFOX 7, le traitement d'entretien à un arrêt de tout traitement ce qui, en améliorant la qualité de vie, devrait diminuer l'acquisition de résistance au 5 FU.

### II. L'ASCO 2003 aura également marqué l'avènement du FOLFOX 4 en première ligne aux USA avec les résultats actualisés de l'étude N9741 présentée avec un suivi de 20,4 mois (Golberg # 1009)

Cette étude comparait trois bras de traitement en première ligne thérapeutique : IFL (standard antérieur de première ligne aux USA utilisant 5 FU, ACIDE FOLINIQUE et IRINOTECAN), FOLFOX 4 et IROX (association IRINOTECAN - OXALIPLATINE).

Les résultats sont favorables au FOLFOX 4 en terme de taux de réponse mais surtout de survie globale (19,5 mois contre 14,8 mois pour IFL et 17,4 mois pour IROX). En outre, les décès à 60 jours ont été de 4,5 % pour IFL, 2,7 % pour IROX et 2,6 % pour FOLFOX.



Ainsi, avec un retard certain sur les Européens, les Américains admettent l'intérêt en première ligne d'une association de 5 FU continu et d'OXALIPLATINE de type FOLFOX qu'ils promeuvent au rang de nouveau standard.

### III. L'étude FOLFIRI 3 du GERCOR (Mabro # 1125) a réuni en deuxième ligne thérapeutique

une cohorte de 57 patients après échec de l'OXALIPLATINE (FOLFOX 4 ou FOLFOX 7). Le FOLFIRI 3 associe le schéma simplifié de LV 5 FU2 auquel est retiré le bolus de 5 FU à du CPT 11 intensifié avec 100 mg/m<sup>2</sup> à J1 et à J3 (au moment du débranchement de l'infuseur de 5 FU).

Il semble s'agir d'un progrès thérapeutique en deuxième ligne par rapport à FOLFIRI 1 avec des taux de réponse de 25 % pour 35 % de maladies stables, ce qui représente un contrôle de la maladie chez 60 % des patients.

## CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE : retour de la chimiothérapie intra-artérielle

L'utilisation de l'OXALIPLATINE par voie intra-artérielle associée à du LV 5 FU2 par voie

**veineuse** a été très remarquée. Cette modalité d'administration a été proposée soit après échec du 5 FU (Ducreux # 1115) avec des taux de réponse de 64 % et une survie globale de 27 mois, soit après échec du FOLFOX ou du FOLFIRI par voie veineuse (Boige # 1170) avec des taux de réponse de 60 % et une survie globale de 16 mois remarquable après une bithérapie par voie veineuse.

**Cette approche apparaît particulièrement séduisante, représentant une possibilité nouvelle de grande efficacité mais reste encore, sans doute, l'apanage des centres expérimentés.**

## **CARCINOSE PÉRITONÉALE D'ORIGINE COLORECTALE**

Dans ce domaine, une importante innovation thérapeutique a été rapportée (Elias # 1156).

Vingt-quatre patients porteurs d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale isolée (sans autre foyer tumoral) ont pu bénéficier d'une résection macroscopiquement complète des lésions péritonéales suivie d'une chimiothérapie hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) avec 450 mg/m<sup>2</sup> d'OXALIPLATINE laissés en place 30 mn dans le péritoine, parallèlement à du 5 FU par voie veineuse.

Les taux de survie globale à 3 ans sont remarquables, de l'ordre de 65 % pour une survie sans récurrence également 3 ans de 50 %.

**La CHIP à base d'oxaliplatine semble donc une voie prometteuse chez des malades dont le pronostic est généralement compromis à court terme.**

## **MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES : faut-il proposer une exérèse à tout prix ?**

La réponse à cette question semble négative, comme le suggère une étude rétrospective portant sur 124 patients ayant bénéficié d'une résection R0 de métastases hépatiques après une chimiothérapie d'induction (Adam # 1188).

Il apparaît que la survie à 3 ans est de 58 % chez les patients qui avaient répondu à cette chimiothérapie, de 45 % chez les patients stables après cette première phase thérapeutique mais de 0 % chez les patients qui étaient progressifs à l'issue de cette induction chimiothérapique.

**Ainsi, avant une résection complète de métastases hépatiques (R0), le contrôle de la maladie systémique est sans doute un facteur pronostique important à considérer. Ceci pourrait aussi représenter un argument en faveur d'une chimiothérapie première avant résection de métastases hépatiques dans le but de sélectionner les meilleurs candidats à la chirurgie.**

## **CANCERS DE L'ŒSOPHAGE : le traitement médical exclusif va-t-il supplanter la chirurgie pour les lésions uT3-4 ?**

Une étude randomisée réalisée sur 12 centres allemands chez 177 patients atteints de cancers de l'œsophage avancés (uT3-4 uN0-1M0) a comparé une stratégie de chimiothérapie (FLEP × 3 cycles), puis radiothérapie (40 Gy), puis chirurgie à une stratégie de chimiothérapie (FLEP × 3 cycles), puis radiothérapie exclusive (66 Gy). Le taux de réponse au FLEP a été identique dans les deux bras (48 %). Un taux de réponse complète histologique de 35 % a été observé dans le bras chirurgie. Les taux de survie à 2 ans (37,7 % *vs* 34,9 %) et à 3 ans (30,7 % *vs* 23,6 %) ne sont pas statistiquement différents (Stahl, A1001). Ces résultats confirment ceux de l'essai français de la FFCD présenté l'année dernière par L. Bedenne : en cas de réponse à une ARCC (association radio chimiothérapie concomitante) initiale, les survies médianes ne différaient pas si les patients étaient opérés (17,7 mois) ou continuaient leur irradiation (19,3 mois).

**Ainsi, un traitement médical exclusif (60 à 65 Gy + CT) semble représenter une alternative avantageuse à la séquence ARCC (40 à 45 Gy + CT) + chirurgie en cas de tumeur œsophagienne localement avancée classée uT3-4.**

## **CANCERS GASTRIQUES OPÉRABLES : intérêt de la CT néoadjuvante**

L'étude anglaise MAGIC évaluait chez 503 patients atteints de cancer gastrique résécable une chirurgie seule à une chimiothérapie par ECF × 3 cycles, suivie de chirurgie, suivie de 3 cycles supplémentaires d'ECF. Parmi les 250 patients randomisés dans le bras ECF, 88 % ont eu la totalité de la chimiothérapie préopératoire, 55 % ont repris l'ECF en postopératoire, et seuls 40 % ont reçu la totalité des 6 cycles prévus. Les patients du bras ECF ont eu un taux de résection R0 supérieur à celui des patients randomisés dans le bras chirurgie seule (79 % *vs* 69 %, *p* = 0,02) avec également un down-staging plus important sur les pièces opératoires (54 % de T1-T2 *vs* 36 %, *p* = 0,01). La survie sans rechute a été significativement allongée dans le bras ECF (médiane 18 mois *vs* 12 mois, *p* = 0,002), alors que la survie globale est à la limite de la significativité (médiane 24 mois *vs* 19 mois, *p* = 0,06) avec des taux de survie à 2 ans de 48 % et 40 % respectivement (Allum, A998).

**Cette étude permet donc d'envisager le rôle des traitements d'induction préopératoires dans la prise en charge des cancers gastriques opérables. Leur place reste toutefois à définir par rapport au traitement adjuvant radio-chimiothérapique postopératoire de type Mac Donald, devenu consensuel depuis 2 ans.**

## CANCERS GASTRIQUES MÉTASTATIQUES : vers des chimiothérapies enfin efficaces

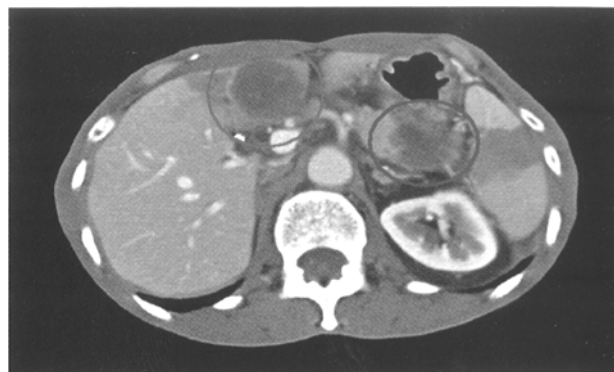
Aux USA, un essai de phase III a comparé en première ligne des adénocarcinomes gastriques métastatiques ou localement avancés traités par une chimiothérapie par cisplatine + 5 FU (cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> J1 ; 5 FU 1000 mg/m<sup>2</sup> /j en perfusion continue de J1 à J5 ; traitement mensuel, bras CF) à une chimiothérapie combinant le docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup> J1) au cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup> J1) et au 5 FU (750 mg/m<sup>2</sup> /j en perfusion continue de J1 à J5) toutes les trois semaines (bras DCF). Les résultats présentés étaient ceux des 223 premiers patients sur 463 inclus au total. Dans le bras DCF, le taux de réponse a été significativement augmenté (38,7 % vs 23,2 %, p = 0,012), ainsi que la survie sans progression (5,2 mois vs 3,7 mois, p = 0,0002). Le DCF a également amélioré de façon significative la survie globale (10,2 mois vs 8,5 mois, p = 0,006). Un traitement de deuxième ligne a été administré chez 21 % des patients du bras DCF contre 43 % des patients du bras CF. Toutefois, ces résultats favorables ont été obtenus au prix d'une toxicité marquée : une neutropénie de grade 3-4 a été observée chez 93 % des patients du bras DCF avec 18 % de neutropénie fébrile (contre 66 % et 7 % respectivement pour le bras CF). Une diarrhée de grade 3-4 a été également enregistrée chez 20 % des patients DCF et 8 % des patients CF. Cependant, le taux de décès toxique était identique dans les 2 bras (6,3 %). Pour les auteurs, le DCF représente un nouveau standard thérapeutique (Ajani, A999).

Dans la même indication, l'essai français FFCD 9803, phase II randomisée, évaluait trois schémas : LV 5 FU2, LV 5 FU2 + cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours), et LV 5 FU2 + CPT-11 (180 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours). Le nombre de patients inclus dans chaque bras était respectivement de 45, 44 et 45. Le taux de réponse était très en faveur du bras LV 5 FU2 + CPT-11 (40 % ; 13 % pour LV 5 FU2 ; 27 % pour LV 5 FU2 + cisplatine). De même, les survies sans progression et globales étaient meilleures pour le LV 5 FU2 + CPT-11 (6,9 mois et 11,3 mois contre 3,2 et 6,8 mois pour le LV 5 FU2 et 4,9 et 9,5 mois pour le LV 5 FU2 + cisplatine). Enfin, la tolérance du bras LV 5 FU2 + CPT-11 était plus satisfaisante que celle du bras LV 5 FU2 + cisplatine, à l'exception des diarrhées grade 3-4 (22 % vs 2 %) et de l'alopécie grade 2 (11 % vs 0 %) (Bouché, A1033).

**Au total : 2 nouvelles combinaisons émergent en matière de chimiothérapie de première ligne des cancers gastriques métastatiques : Docetaxel-Cisplatine-5 FU (DCF) efficace mais toxique nécessitant sans doute une prévention systématique de l'hématotoxicité et une prise en charge rapide de la toxicité digestive et LV 5 FU2/CPT 11 également prometteur au prix d'une moindre toxicité.**

## CANCERS DU PANCRÉAS LOCALEMENT AVANCÉS ET MÉTASTATIQUES : le GEMOX en tête de peloton !

Dans ce domaine, trois essais de phase III ont été présentés en communication orale. Tous avaient choisi comme bras standard un traitement par



Cancer de la queue du pancréas  
avec métastase hépatique.

Gemcitabine selon les modalités décrites par Burris en 1997 (Gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes hebdomadaire). Les challengers étaient une bithérapie associant la gemcitabine, soit au cisplatine, soit au CPT 11 (GEMIRI), soit à l'oxaliplatine (GEMOX).

Les Allemands avaient retenu l'association gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes) + cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>) tous les 15 jours comme challenger. Cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été inclus. Le taux de réponse n'a pas été différent entre les deux bras (8,1 % vs 10 %), et si la survie sans progression était significativement allongée dans le bras Gem-Plat (4,6 mois vs 2,5 mois, p = 0,016), cette différence n'était pas significative en ce qui concerne la survie globale (7,6 mois vs 6,0 mois, p = 0,12). En revanche, la tolérance a été identique dans les deux bras, à l'exception des nausées et vomissements de grade 3-4 (22,2 % pour gem-plat vs 5,8 %, p = 0,002) (Heinemann, A1003).

L'association gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes) + CPT-11 (100 mg/m<sup>2</sup>) J1 et J8 toutes les 3 semaines était le bras investigational de l'étude américaine. Cette étude réunissant 342 patients a retrouvé un taux de réponse significativement supérieur pour la bithérapie (16,1 % vs 4,4 %, p = 0,0001). Cependant, aucune différence de survie sans progression (3,5 mois vs 3,0 mois, p = 0,35) ni de survie globale (6,3 mois vs 6,6 mois, p = 0,78) n'a pu être obtenue (Rocha Lima, A1005).

L'essai randomisé franco-italien GEM-TABINE a, pour sa part, comparé la GEMCITABINE selon Burris au GEMOX (association de gemcitabine à la dose de 1 000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 10 mg/m<sup>2</sup> /mn au J1, et d'oxaliplatine à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures au J2, administrée toutes les deux semaines). Sur les 313 patients : 44,5 % étaient encore vivants au moment de l'analyse précédant la présentation au congrès, ce qui explique que les chiffres de survie globale ne sont pas encore matures. Le taux de réponse, le taux de bénéfice clinique et la survie sans progression sont en faveur du bras GEMOX (25,8 % vs 16,1 %, p = 0,03 ; 39,2 % vs 28,3 %, p = 0,05 ; 25 semaines vs 16 semaines, p = 0,05). Cette efficacité est observée aussi bien chez les patients avec maladie localement avancée (taux de réponse gemcitabine 13 % vs 25 % pour le Gemox) que chez les patients métastatiques (17,4 % vs 26,7 %). Le Gemox a induit significativement plus de thrombopénie de grade 3-4 (12,8 % vs 3,8 %), de vomissement de grade 3-4 (8,9 % vs

## Pancréas localement avancés et métastatiques : les 3 phases III de l'ASCO 2003

Bras	GEM	GEM-CDDP	GEMIRI	GEMOX
N	273	98	169	157
RR (%)	4,4-16,1	10,2	16,1	25,8
SSP (m.)	2,5-3,7	4,6	3,5	5,9
SG (m.)	6-6,6	7,6	6,3	?

D'après M. Tempero. La colonne GEM représente une compilation des patients des trois études, traités dans le bras « gemcitabine selon Burris ».

3,2 %) et comme attendu de neuropathie grade 3 (15,3 % *vs* 0 %). Cependant, la tolérance globale n'est pas différente entre les deux bras (39,7 % de toxicité maximale grade 3-4 pour le bras gem *vs*

47,8 % pour le Gemox,  $p = 0,15$ ). Les résultats définitifs (survie, qualité de vie, analyse multivariée) seront disponibles en fin d'année.

**Au total : les associations gemcitabine /cisplatine et gemcitabine / CPT 11 ne semblent pas en mesure de détrôner la gemcitabine selon le schéma de Burris en tant que traitement standard de première ligne des adénocarcinomes localement avancés ou métastatiques du pancréas.**

**La combinaison GEMOX qui semble tenir la corde connaîtra peut-être l'an prochain son avènement si les chiffres de survie globale sont au rendez-vous !**

P. ARTRU - G. LLEDO

## Revue de presse :

### Hépatologie

#### CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE : QUE FAIRE EN ATTENDANT LA GREFFE ?

GRAZIADEI I.W., SANDMUELLER H., WALDENBERGER P., KOENIGSRAINER A., NACHBAUR K., JASCHKE W., MARGREITER R., VOGEL W. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003 Jun ; 9 (6) : 557-63.

La transplantation hépatique (TH) est le traitement le plus efficace du carcinome hépatocellulaire (CHC). Les malades doivent être sélectionnés pour éviter un taux élevé de récurrence après TH ; ainsi, les critères actuellement admis d'indication de TH pour CHC sont essentiellement morphologiques : une tumeur unique de 5 cm de diamètre au maximum, ou au maximum trois tumeurs de 3 cm de diamètre maximum [1]. Les malades greffés correspondant à ces critères ont une survie comparable aux malades greffés sans CHC.

En raison de la pénurie actuelle (et croissante !) de greffons cadavériques et du nombre de plus en plus important de candidats (probablement en partie par augmentation de l'incidence du CHC), les délais d'attente avant TH augmentent de façon dramatique. Ceci conduit directement à une perte de chance pour les malades, en particulier les malades présentant un CHC dont les lésions tumorales hépatiques peuvent évoluer en attendant un greffon et, par là, sortir des critères admis. Il a été rapporté jusqu'à 20 % de malades exclus ainsi secondairement de la liste d'attente [2]. Pour éviter cet écueil, deux options peuvent être proposées : soit la TH peut être réalisée rapidement, c'est une des indications de recours à un donneur vivant apparenté, soit il faut traiter le plus efficacement possible le CHC dans la période d'attente, sans dégrader la fonction hépatique. Différents trai-

tements ont été envisagés : résection chirurgicale, destruction par alcoolisation ou radiofréquence (avec un risque d'essaimage) ou chémoembolisation. La chémoembolisation, reconnue maintenant (et définitivement !) comme un traitement efficace en terme de réponse tumorale et de survie, est discutée dans cette indication.

Graziadei *et coll.* rapportent leur expérience de la chémoembolisation en attente de TH pour des malades entrant dans les indications admises de TH ( $n = 48$ ) et chez des malades en dehors de ces critères, mais ayant présenté une réponse tumorale à la chémoembolisation ( $n = 15$ ), avec régression partielle significative des lésions (d'au moins 50 %). En effet, certains proposent d'étendre les indications de TH pour CHC, en particulier en cas de bonne réponse à un traitement néo-adjuvant : c'est le « down staging ». Les auteurs rapportent dans cette étude prospective que 41/48 malades traités ont été greffés (les autres sont toujours en attente) et ont reçu en moyenne 2,5 séances de chémoembolisation (de 1 à 8). Aucun de ces 48 malades n'a été sorti de la liste d'attente pour progression tumorale avec une durée d'attente de 178 jours en moyenne (soit environ 6 mois). La survie à 1-, 2-, et 5 ans, en intention de traiter était de 98 %, 98 %, et 94 %. Le CHC avait récidivé dans un cas (2,4 %). Les résultats dans ce groupe de malades peuvent donc être considérés comme excellents pour une durée d'attente de 6 mois. Ils devront être confirmés sur une plus grande série de malades et, peut-être, en augmentant encore la durée d'attente. En revanche, dans le groupe « down staging », les résultats rapportés par les auteurs sont très décevants, puisque 3 malades/15 (20 %) ont présenté une progression tumorale (après une régression initiale) et ont été sortis de liste, 4 des 12 autres (30 %) ont présenté une récurrence tumorale après TH, et une survie à 1-, 2-, et 5 ans, en intention de traiter de 93 %, 78 %, et

31 %. Ces résultats doivent donc rendre extrêmement prudents quant à un élargissement des indications de TH pour CHC.

**Il convient donc de retenir que pour les malades satisfaisant initialement aux indications de TH pour CHC, la chémoembolisation est un bon traitement d'attente de greffe évitant nombre de sorties de liste pour progression tumorale. En revanche, la chémoembolisation semble être impuissante à améliorer le pronostic des patients ne remplissant pas initialement les critères de TH même si celle-ci peut être parfois réalisée grâce à un « down staging ».**

## Chirurgie

### CANCER DU RECTUM : LE VOLUME DE L'ACTIVITÉ A UNE INFLUENCE SUR LES RÉSULTATS

HODGSON D.C., ZHANG W., ZASLAVSKY A.M., FUCHS C.S., WRIGHT W.E., AYANIAN J.Z. Relation of hospital volume to colostomy rates and survival for patients with rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 708-16.

La qualité du traitement chirurgical du cancer du rectum a une influence sur le contrôle de la maladie tumorale et la qualité de vie des patients traités.

Cette étude épidémiologique avait pour objectif d'étudier les résultats du traitement chirurgical du cancer du rectum en terme de taux de colostomie définitive, mortalité postopératoire et survie globale, en fonction de l'importance de l'activité de l'établissement dans lequel le patient était pris en charge.

De 1994 à 1997, 7 257 patients porteurs d'un cancer du rectum (stade 1 à 3) ont été opérés dans 367 hôpitaux de l'état de Californie. Pendant les 4 années de l'étude, le nombre d'interventions par hôpital variait de 1 à 113 (médiane 13). Deux cent vingt-et-un (221) hôpitaux (60,2 %) pratiquaient un nombre d'interventions annuelles pour cancer du rectum inférieur ou égal à 7. Vingt-neuf (29) hôpitaux (7,9 %) pratiquaient un nombre d'interventions annuelles supérieur ou égal à 20.

Paramètre mesuré	Hôpitaux à faible activité (≤ 7/an)	Hôpitaux à forte activité (≥ 20/an)	Gain	p
Colostomie définitive	36,6 %	29,5 %	7,1 %	< 0,001
Mortalité à 30 jours	4,8 %	1,6 %	3,2 %	< 0,001
Survie à 2 ans	76,6 %	83,7 %	7,1 %	< 0,001

Il est important de noter qu'il n'y avait pas de différence majeure dans les caractéristiques des patients traités pouvant expliquer les différences de résultats (âge, sexe, race, comorbidité, classe socio-économique, localisation tumorale, stade évolutif de la tumeur traitée...).

## Références

- (1) MAZZAFERRO V., REGALIA E., DOCI R., ANDREOLA S., PULVIRENTI A., BOZZETTI F., MONTALTO F., AMMATUNA M., MORABITO A., GENNARI L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14 ; 334 (11) : 693-9.
- (2) LLOVET J.M., FUSTER J., BRUIX J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma : resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999 Dec ; 30 (6) : 1434-40.

J. DUMORTIER

(Unité de Transplantation Hépatique,  
Hôpital Edouard Herriot, Lyon)

L'amélioration de survie obtenue grâce à la prise en charge dans une structure à forte activité était équivalente à l'amélioration obtenue par l'utilisation de la chimiothérapie et de la radiothérapie adjuvante (qui constituent le traitement standard pour les tumeurs T3 N1-2 en Amérique du Nord).

**Cette excellente étude apporte une preuve de plus que la qualité des résultats est directement dépendante du volume de l'activité du chirurgien et de la structure. Elle implique nécessairement une réflexion de la part des patients, des professionnels de la Santé et des structures de soins ainsi que des organismes payeurs. Elle devrait conduire à des modifications de pratique et à l'orientation des patients vers des structures réalisant au moins 2 interventions pour cancer du rectum par mois.**

### Références complémentaires :

- BIRKMEYER J.D., SIEWERS A.E., FINLAYSON E.V., STUKEL T.A., LUCAS F.L., BATISTA I. *et al*. Hospital volume and surgical mortality in the United States? *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1128-37.
- HILLNER B.E., SMITH T.J., DESCH C.E. Hospital and physician volume or specialization and outcome in cancer treatment. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2327-40.

### LE NOMBRE DE GANGLIONS PRÉLEVÉS DANS UN CURAGE POUR CANCER DU CÔLON EST UN FACTEUR PRONOSTIQUE INDÉPENDANT

LE VOYER T.E., SIGURDSON E.R., MAYER R.J., MACDONALD J.S., CATALANO P.J., HALLER D.G. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed : secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2912-19.

La chirurgie est le seul traitement à visée curative du cancer du côlon. Le facteur pronostique le plus important des cancers localisés est l'atteinte ganglionnaire. Ainsi, depuis une dizaine d'années, des normes de curage ganglionnaire ont été décrites. Pour qu'un curage ganglionnaire soit considéré



comme représentatif, il doit présenter au moins 8 à 10 ganglions en France et 12 ganglions aux États-Unis.

Cette étude a porté sur 3 411 patients opérés pour cancer du côlon stade II et III. Ces patients avaient été inclus dans une précédente étude de traitement adjuvant (INT-0089, essai à 4 bras comparant 5 FU-acide folinique bolus, 5 FU-acide folinique en perfusion de 2 heures, 5 FU-levanisol, 5-FU-acide folinique-lévalisole). Son but était d'évaluer l'influence sur la survie globale et la survie sans récurrence du nombre de ganglions analysés dans le curage. L'analyse multivariée a été menée de manière séparée dans le groupe des patients avec envahissement ganglionnaire (N1-2 : 2 763 patients) ou sans envahissement ganglionnaire (N0 : 648 patients). Le nombre médian de ganglions analysés dans le curage était de 13 (extrêmes 1-87) dans le groupe des N1-2 et de 13 (extrêmes 1-59) dans le groupe des N0.

Dans le groupe des N1-2, les facteurs pronostiques indépendants étaient l'âge, l'extension pariétale de la tumeur (T), la différenciation tumorale, le nombre de ganglions positifs et le nombre total de ganglions analysés dans le curage. Dans le groupe des N0, les facteurs pronostiques indépendants étaient l'âge et le nombre total de ganglions analysés dans le curage. Dans les 3 groupes (N1, N2 et N0), la survie globale et la survie sans récurrence étaient positivement influencées par le nombre des ganglions examinés dans le curage.

Ainsi, la survie (globale et sans récurrence) des patients N1 était meilleure quand le nombre de ganglions examinés dans le curage était plus grand (plus de 40 *versus* 11-40 *versus* 1-10 ganglions examinés). Il en était de même pour le groupe des N2 (plus de

35 *versus* 1-35 ganglions examinés). Les mêmes résultats étaient obtenus dans le groupe des N0 (plus de 20 *versus* 11-20 *versus* 1-10 ganglions examinés).

Le nombre total de ganglions prélevés et examiné est un facteur pronostique indépendant important dans la prise en charge des cancers localisés du côlon. Cette variable devrait donc être systématiquement prise en compte dans l'organisation de futurs essais prospectifs. **Au moins 20 ganglions devraient être examinés pour les patients N0.** Ce chiffre est très nettement supérieur au minimum nécessaire reconnu par les standards de bonnes pratiques.

Le nombre de ganglions dans un curage pour cancer du côlon est un des paramètres d'évaluation de la qualité de la chirurgie (étendue du curage et caractère complet). Il dépend aussi de la technique utilisée par l'anatomopathologiste.

**La « norme » de 8 ou 12 ganglions apparaît comme une valeur-seuil minimale en dessous de laquelle la qualité du geste ou de l'analyse anatomopathologique doit être remise en cause. L'évolution vers des chiffres de 20 ganglions examinés, ou plus, nécessitera de la part du chirurgien et de l'anatomopathologiste une prise de conscience du caractère primordial de ce paramètre pour l'avenir du patient.**

Il s'agit donc d'un bon exemple supplémentaire de l'impérative nécessité de l'organisation et de l'évaluation des pratiques en chirurgie oncologique.

M. RIVOIRE

## Cancer colique

### LE STATUT « MICROSATELLITE INSTABLE » DES TUMEURS COLIQUES PEUT-IL PRÉJUGER DE L'INTÉRÊT D'UNE CT ADJUVANTE À BASE DE 5 FU ?

RIBIC Christine M., SARGENT D.J., MOORE M.J. Tumor Microsatellite-Instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 247-57

**Justifications :** La stadification habituelle (T, N) des cancers coliques est un facteur pronostique très important mais qui se révèle parfois insuffisant en raison de l'hétérogénéité des tumeurs à stade égal. Les altérations génétiques de celles-ci représentent aussi un facteur pronostique majeur. Il s'agit communément (85 % des tumeurs coliques) de pertes d'allèles (ou pertes d'hétérozygotie), d'amplifications chromosomiques ou de translocations. Ces altérations de type « instabilité chromosomique » caractérisent les tumeurs coliques dites « LOH » (Loss of Heterozygoty).

Les 15 % des tumeurs coliques restantes sont caractérisées par de simples mutations au niveau de zones de répétition de séquences nucléotidiques appelées « microsatellites ». Ces mutations sont généralement

en rapport avec un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN. Ces tumeurs sont dites « MSI » (MicroSatellite Instability) et, par opposition, les tumeurs LOH sont dites aussi « MSS » (MicroSatellite Stability).

Les tumeurs MSI présentent quelques particularités : elles sont plus souvent situées en amont de l'angle gauche, peu différenciées, volontiers de type mucineux, elles présentent une infiltration lymphocytaire péri-tumorale et apparaissent généralement diploïdes, contrairement aux tumeurs MSS volontiers aneuploïdes. Il a été remarqué une meilleure survie des patients atteints de tumeurs MSI comparativement à ceux porteurs de tumeurs MSS.

Peu d'études se sont intéressées aux effets de la chimiothérapie adjuvante à base de 5 FU dans la population MSI d'où l'idée de réunir les patients atteints de tumeurs coliques de stades II et III, inclus dans les études de phase III randomisées testant, après chirurgie, une chimiothérapie à base de 5 FU *vs* un bras contrôle sans chimiothérapie, et d'analyser l'impact de cette chimiothérapie sur la survie en fonction des statuts MSS et MSI recherchés rétrospectivement.

**Méthodes :** Cinq cent soixante-dix spécimens tumoraux, issus de patients porteurs d'un cancer colique

de stade II ou III et inclus dans des études de phase III randomisées de chimiothérapie adjuvante à base de 5 FU (+ acide folinique ou Levamisol) avec bras contrôle sans chimiothérapie, furent analysés. L'analyse des loci micro satellitaires issus des tumeurs fut menée par PCR et comparée aux loci micro satellitaires issus d'un tissu normal du même patient.

Les tumeurs purent ainsi être classées en trois groupes :

- haute fréquence d'instabilité microsatellitaire (30 % ou plus des loci analysés) ;
- basse fréquence d'instabilité microsatellitaire (moins de 30 % des loci I analysés) ;
- ou stabilité microsatellitaire (stabilité de tous les loci).

Les tumeurs « basse fréquence d'instabilité » et « stabilité microsatellitaire » connues antérieurement comme semblables furent réunies pour l'analyse. Le suivi moyen des patients fut de 7,4 ans alors que les objectifs principaux de l'étude étaient la survie globale et survie sans progression à 5 ans.

#### Résultats :

##### Caractéristiques des patients

Sur 570 spécimens tumoraux testés, 95 (16,7 %) démontrèrent une haute fréquence d'instabilité (groupe MSI), et 475 (83,3 %) présentèrent une basse fréquence d'instabilité ou une stabilité microsatellitaire (groupe MSS). Les patients des deux groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le stade (II ou III), le nombre de ganglions envahis, la réalisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante, mais différaient sur deux points : le siège tumoral plus souvent proximal dans le groupe MSI ( $p < 0,001$ ) et la différenciation moins bonne dans le groupe MSI ( $p < 0,001$ ).

##### Relation entre statut MSI et survie

Globalement, sans tenir compte de la réalisation ou non d'une chimiothérapie, la survie sans récurrence (SSR) à 5 ans fut de 75,3 % dans le groupe MSI *vs* 64,1 % dans le groupe MSS ( $p = 0,04$ ). La survie globale (SG) en analyse univariée n'était pas différente dans les deux groupes ( $p = 0,07$ ) mais, après ajustement pour le stade et le grade (différenciation), la SG était en faveur du groupe MSI (HR = 0,61 [0,38 - 0,96]  $p = 0,03$ ).

Parmi les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie, les patients MSI eurent une SG et une SRR à 5 ans plus longues que les patients MSS, y compris après ajustement pour le stade et le grade (HR = 0,32 [0,14 - 0,75]  $p = 0,008$ ).

En revanche, parmi les patients ayant reçu une chimiothérapie, il n'y eut aucune différence significative pour la SG et la SSR à 5 ans entre les groupes MSI et MSS.

##### Relation entre statut MSI et bénéfique de la chimiothérapie

Parmi les patients MSS, la chimiothérapie fut globalement associée à une augmentation significative de la SG ( $p = 0,02$ ) et de la SRR à 5 ans ( $p = 0,01$ ). Ceci fut retrouvé dans l'analyse en sous-groupe des stades II et III.

En revanche, parmi les patients MSI, la chimiothérapie à base de 5 FU n'améliora en rien la SG ( $p = 0,07$ ) ou la SSR à 5 ans ( $p = 0,11$ ). Au contraire, le traitement était associé à un risque relatif de décès de 3,28 (0,86-12,48) pour les patients MSI de grade II, et de 1,42 (0,36-5,56) pour les patients MSI de stade III, chiffres à considérer toutefois avec prudence en raison des effectifs faibles.

**Discussion :** Ces résultats confirment des données précédentes en faveur d'une meilleure survie spontanée des tumeurs coliques MSI, aussi bien de stade II que de stade III par rapport aux tumeurs MSS. Ils retrouvent aussi, comme beaucoup d'autres, un bénéfice de la chimiothérapie à base de 5 FU pour les patients MSS alors qu'une telle chimiothérapie n'améliore pas le pronostic des patients MSS et peut même le dégrader, aussi bien pour les stades II que les stades III.

Cependant, ces résultats contrastent avec ceux d'une série cas-témoins de patients atteints d'un cancer colique de stade III dans laquelle une association significative a été notée entre le statut MSI et la survie chez les patients recevant une chimiothérapie (Elsaleh *Lancet* 2000) mais cette série non-randomisée présentait des biais, notamment avec un âge moyen de treize ans supérieur chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pouvant, évidemment, influencer le pronostic.

*In vitro*, les lignées MSI sont moins sensibles au 5 FU que les lignées MSS. Cependant d'autres drogues, comme la camptothécine ayant montré une capacité à détruire des cellules présentant un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN, pourraient présenter un intérêt chez les patients MSI.

**Les résultats ici présentés, faisant apparaître un effet péjoratif d'une chimiothérapie à base de 5 FU chez les patients MSI de stades II et III, pourraient modifier la prise en charge postopératoire de tels malades. Si ces résultats sont confirmés par de futures études prospectives, contrôlées et randomisées, il conviendra de tester en routine le statut MSI avant toute décision de traitement adjuvant.**

G. LLEDO

## Recherche

### HISTOGENÈSE DES ADÉNOMES COLIQUES : « BOTTOM-UP » OU « TOP-DOWN » !

PRESTON *et al.* *Cancer Res.* 2003 ; 63 : 3819-3825

Si les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la séquence adénome / adénocarcinome

sont de mieux en mieux connus, ceux impliqués dans la genèse et le développement de l'adénome le sont moins. Deux théories s'affrontent actuellement. La première, la théorie du « top-down » propose le scénario suivant : les adénomes proviennent de la mutation d'une cellule cryptique ayant migré à l'apex d'une

crypte ; ces adénomes croissent ensuite latéralement pour envahir les cryptes adjacentes. La seconde, la théorie du « *bottom-up* » propose, quant à elle, que l'adénome prenne naissance au fond d'une crypte puis croisse par un mécanisme de fission cryptique tout à fait différent. Les auteurs ont analysé 40 petits adénomes de moins de 3 mm, 10 adénomes de plus de 1 cm et le tissu adénomateux de 3 patients atteints de Polypose Adénomateuse Familiale (PAF). Ce travail réunit ces deux théories en mettant en évidence, par microdissection, la réalité de ces deux phénomènes. Les auteurs montrent que la fission cryptique est un événement observé à la fois dans les adénomes sporadiques et de PAF. Ils concluent que cet évé-

ment est essentiel à l'expansion clonale des adénomes coliques. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ce phénomène restent à déterminer.

**La séquence proposée par les auteurs, qu'il s'agisse d'adénomes sporadiques ou associés à une PAF, est donc celle-ci : l'événement initial est la genèse d'un adénome monocryptique ; la croissance de cet adénome se fait d'abord par un phénomène de fission cryptique (« *bottom-up* ») puis, à un stade plus tardif, on observe une dissémination vers les cryptes adjacentes (« *top-down* »).**

J. TAÏEB (Paris)

## Anatomopathologie

### VOICI LE PREMIER CAS DE GHRÉLINOME !

CORBETTA S., PERACCHI M., CAPPIELLO V., LANIA A., LAURI E., VAGO L., BECK-PECCOZ P., SPADA A. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors : identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 ; 88 (7) : 3117-20.

Ce diagnostic rétrospectif a été porté chez une patiente de 66 ans ayant présenté une tumeur endocrine du pancréas métastatique responsable d'un syndrome tumoral avec occlusion.

A partir d'une série de 40 patients porteurs d'une tumeur endocrine digestive (16) ou pancréatique (24), les dosages sanguins de ghréline ont montré une concentration anormale chez une seule patiente avec un taux circulant de 12 000 pmol/l (normale :  $329 \pm 32$  pmol/l). La patiente n'avait aucun signe d'acromégalie et les concentrations de GH et d'IGF-I étaient normales. L'analyse immunocytochimique de la tumeur et de ses métastases a montré une positivité intense (plus de la moitié des cellules

néoplasiques). L'ensemble de ces données a permis de retenir le diagnostic de ghrélinome sécrétant, sans manifestation clinique fonctionnelle associée. Sous chimiothérapie, la ghrélinémie s'est abaissée à 6 000 pmol/l confirmant, pour cette patiente, l'intérêt de la mesure de la ghréline comme marqueur tumoral.

La ghréline, nouvelle hormone digestive, est un peptide de 28 acides aminés, isolée de l'estomac en 1999 par Kojima. Elle est douée de toute une série de propriétés métaboliques dont celle de stimuler la sécrétion de GH et d'augmenter la prise alimentaire en stimulant l'appétit. C'est pourquoi on pouvait s'attendre, en cas de tumeur sécrétante, à un tableau clinique particulier.

Comme le soulignent les auteurs et comme le laisse penser l'absence de publication antérieure, les tumeurs endocrines sécrétant de la ghréline sont probablement exceptionnelles. Elles peuvent, en outre, se présenter sous forme de tumeurs pancréatiques non-fonctionnelles.

Geneviève MONGES (Marseille)

## Fibres alimentaires et prévention du cancer colorectal : une question de quantité et de qualité !

En 1999, les données de l'étude de cohorte *US Nurses Health Study* réalisée chez près de 120 000 infirmières suivies depuis 1976 avaient fortement tempéré l'enthousiasme affiché en faveur des fibres alimentaires dans le cadre de la prévention primaire du cancer colorectal (CCR) : en effet, un suivi de 16 ans chez près de 90 000 d'entre-elles, n'avait pas montré de réduction de risque de CCR (ou d'adénome) chez les femmes consommant le plus de fibres, avec même un sur-risque chez les femmes consommant plus de fibres liées aux légumes [1]. Deux études publiées très récemment dans le même numéro du *Lancet* relance ce débat [2,3].

**Dans la première étude de l'EPIC** (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*), 519 978 personnes âgées de 25 à 70 ans et issues de 10 pays européens ont été suivies prospectivement par le biais de questionnaires diététiques. Sur un total

de 1 939 011 personnes/année, 1 065 cas de CCR ont été détectés. La quantité de fibres consommées était inversement corrélée au risque de CCR avec un Risque Relatif (RR) de 0,75 (IC 95 % : 0,59-0,95), l'effet étant surtout marqué pour le côlon gauche. Pour la tranche de population consommant le plus de fibres (le double de l'apport moyen), l'effet était maximal avec un RR de CCR de 0,58 (0,41-0,85). Aucun type de fibres ne semblait avoir d'effet protecteur supérieur par rapport à un autre.

**Dans l'étude américaine du PLCO** (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) *Cancer Screening Trial*, un questionnaire diététique fut rempli par 33 971 sujets indemnes de polype colorectal lors d'une coloscopie gauche de dépistage et par 3 591 patients présentant au moins un polype adénomateux rectal ou colique gauche. Au total, le risque

d'adénomes était globalement diminué de 27 % chez les plus gros consommateurs de fibres par rapport aux plus faibles consommateurs de fibres ( $p = 0,002$ ). Cependant, l'effet préventif n'était pas noté pour la survenue des adénomes rectaux pris isolément. A noter que l'effet préventif était surtout marqué pour les fibres issues de céréales et de fruits.

**Commentaires :** Comment expliquer de tels résultats discordants ? En fait, l'analyse diététique des comportements demeure très difficile, et la quantité et le type de fibres consommées peuvent varier d'un groupe à un autre, y compris dans un même pays. Ainsi, dans l'étude américaine des infirmières, la ration de fibres ingérées était très faible, même dans le plus haut quintile (4,8 g/j). Dans l'étude EPIC, près de 30 % de la population totale avait une consommation supérieure à celle de ce sous-groupe ! Une des hypothèses serait donc que les études négatives enregistrées jusqu'à présent auraient souffert de consumma-

tions trop faibles de fibres : la recommandation de l'AGA reste une supplémentation de 30 g de fibres par jour pour diminuer le risque de CCR ! Au total, pour les patients désireux de conseils diététiques, une alimentation enrichie en fibres d'origine céréalière ou liée aux fruits semble plus que jamais d'actualité !

## Références

- FUCHS C.S., GIOVANNUCCI E.L., COLDITZ G.A. *et al.* Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in woman. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 169-76.
- BINGHAM S.A., DAY N.E., LUBEN R. *et al.* Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) : an observational study. *Lancet* 2003 ; 361 : 1496-501.
- PETERS U., SINHA R., CHATTERJEE N. *et al.* Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003 ; 361 : 1491-95.

P. ARTRU (Lyon)

# ENQUÊTE NATIONALE « FFCD-ANGH-GERCOR » SUR LES TUMEURS ENDOCRINES À LOCALISATION DIGESTIVE

MITRY E. (A. Paré), O'TOOLE D. (Beaujon), LOUVET C. (Saint-Antoine), BOUCHÉ O. (Reims), LECOMTE T. (HEGP), SEITZ J.-F. (Marseille), LEGOUX J.-L. (Bordeaux), DUCREUX M. (IGR), TAÏEB J. (La Pitié), PETIGNY A. (Paray-Le-Monial), BEDENNE L. (Dijon), DOMINGUEZ S. (Lille), PILLON D. (Bourg-en-Bresse), LOMBARD-BOHAS Catherine (Lyon).

Les tumeurs endocrines digestives sont considérées comme des tumeurs rares. L'objectif de cette enquête était d'établir, au niveau national, un descriptif de cette population en termes quantitatif et qualitatif. Cette étude prospective s'est déroulée sur une période de treize mois (08/2001- 09/2002). Une fiche devait être remplie pour chaque patient porteur d'une tumeur endocrine digestive, vu au moins une fois durant la période d'inclusion en consultation ou en hospitalisation. Quatre-vingt-sept (87) centres ont inclus 668 patients (sex ratio : 1, âge médian : 56 ans). Dix (10) centres ont inclus plus de 10 patients représentant 72 % du recrutement. Le motif de consultation était le plus souvent un suivi (61 %). Comme attendu, les principaux sites primitifs étaient iléocoliques (46 %), pancréatiques (32 %). Onze pour cent (11 %) des patients n'avaient pas de tumeurs primitives identifiées. Quinze (15) patients étaient porteurs d'une NEM1. Soixante-treize pour cent (73 %) des patients avaient des métastases, synchrones dans 74 % des cas. Trente-neuf pour cent (39 %) des patients avaient un syndrome sécrétoire clinique, carcinoïde dans 82 % des

cas. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patients ont eu un octréoscan, 71 % une échoendoscopie et 30 % un entéros scanner.

Histologiquement, 86 % des tumeurs étaient classées comme bien différenciées. La prise en charge initiale était le plus souvent chirurgicale (60 %), 10 % des patients étaient placés initialement sous surveillance avant d'engager un traitement spécifique. Depuis leur diagnostic, 41 % des patients ont eu une chimiothérapie (63 % n'ont eu qu'une seule ligne), 26 % une chirurgie de leur métastase, 19 % une chémoembolisation, 12 % de l'interféron.

Cette enquête a permis d'identifier l'hétérogénéité de ces tumeurs et des pratiques tant diagnostiques que thérapeutiques employées en France. Les discordances anatomopathologiques et cliniques ont mis en évidence la nécessité d'une description histologique précise de ces tumeurs, indispensable à leur prise en charge. La suite immédiate de cette enquête est la constitution d'un sous-groupe au sein de la FFCD ayant mission d'établir une fiche standardisée de comptes rendus histologiques à partir de la classification OMS 2000. Cette fiche sera validée de façon prospective sur un an dans le cadre d'une prochaine enquête. Enfin, le nombre important de sujets recensés permet d'envisager des essais prospectifs de phase II ou III dans ces tumeurs.

Catherine LOMBARD-BOHAS

Cet ouvrage contient des informations médicales pouvant ne pas être en totale conformité avec les monographies internationales en vigueur dans certains pays. Les Editions 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).