

**Gastrointestinal Cancer Symposium (ASCO-GI),
San Francisco 15-17 janvier 2009
Journées francophones d'hépatogastroentérologie
et d'oncologie digestive (JFHOD), Paris 19-22 mars 2009
Résumés disponibles :
ASCO-GI : site de l'ASCO
JFHOD : Gastroenterol Clin Biol 2009 ; 33**

T. Aparicio · L. Siproudhis

© Springer-Verlag 2009

Cancérologie

Comme d'habitude, il n'y a pas eu de grand scoop à l'ASCO-GI, mais de petites avancées : les cancers colorectaux (CCR) représentaient à eux seuls 216 posters et communications orales. La cancérologie digestive était à l'honneur pour cette première session des Journées francophones d'hépatologie gastroentérologie et d'oncologie digestive. De nombreuses communications orales ou affichées ont été présentées concernant les CCR.

Chimiothérapie des CCR métastatiques

Deux études se sont intéressées à l'intensification thérapeutique en première ligne. Une étude allemande (Celim) a inclus 111 patients atteints de métastases hépatiques exclusives non résecables d'emblée. Une randomisation folfox-6 + cetuximab vs folfiri + cetuximab était effectuée. Les tumeurs ne présentaient pas de mutations K-RAS chez 71 % des patients. Après huit cures de chimiothérapie, selon le bras folfox ou folfiri, le taux de réponse objective était de 68 vs 57 % et le taux de résection R0 était de 38 vs 30 %. Le taux de réponse objective était de 70 % en l'absence de mutation K-RAS vs 43 % pour les tumeurs

avec mutation K-RAS (Folprecht G et al., ASCO GI, A296). Une étude de phase II française a inclus 42 patients pour un traitement par la quadruple association folfiri + cetuximab. Un traitement par facteur de croissance granulocytaire était systématiquement prescrit. Le taux de réponse objective était de 92 %, la survie médiane sans progression de 10 mois et la survie globale de 27 mois. La toxicité limitante était une diarrhée sévère dans 52 % des cas. Une réduction de dose d'irinotécan à 150 mg/m² était recommandée. L'analyse des résultats, selon le statut K-RAS, est en cours (Ychou M et al., ASCO GI, A450). Ces taux de réponses tumorales impressionnants chez des patients sélectionnés suggèrent l'intérêt d'un traitement intensifié des patients avec métastases potentiellement résecables. Il nous reste maintenant à définir clairement ce sous-groupe de patients.

L'influence de la durée de traitement par chimiothérapie en préopératoire a été analysée par une étude du MD Anderson associée à une équipe italienne regroupant une série de 219 patients traités par folfox ou folfox + bevacizumab. Les patients ont été rétrospectivement séparés en deux groupes selon qu'ils ont reçu d'un à huit cycles, ou neuf cycles ou plus, de chimiothérapies en préopératoire. Le taux de réponse histologique complète ou partielle (défini par une proportion inférieure à 50 % de cellules tumorales viables sur la pièce opératoire) était de 57 vs 55 %. En revanche, il y avait plus de syndrome d'obstruction sinusoidale (26 vs 42 %, $p = 0,017$) et d'insuffisance hépatique postopératoire (4 vs 11 %, $p = 0,035$) en cas de chimiothérapie prolongée au-delà de huit cycles. Le traitement par bevacuzimab était associé à une diminution du risque de syndrome d'obstruction sinusoidale quel que soit le nombre de chimiothérapies (Zorzi D et al., ASCO GI, A295). Il s'agit d'une étude supplémentaire suggérant que

T. Aparicio
ASCO GI (Résumés uniquement disponibles sur le site de l'ASCO GI)
Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Bichat-Claude-Bernard,
46, rue Henri-Huchard, F-75018, France
e-mail : thomas.aparicio@bch.ap-hop-paris.fr

L. Siproudhis (✉)
Service des maladies de l'appareil digestif, CHRU Pontchaillou,
rue Henri-Le-Guilloux, F-35033 Rennes cedex 09, France
e-mail : laurent.siproudhis@chu-rennes.fr

trois à quatre mois de chimiothérapie ne doivent pas être dépassés avant la résection de métastases hépatiques, prolonger la chimiothérapie peut être délétère.

La toxicité cutanée est la toxicité limitante des traitements anti-EGFR. Un essai prospectif a randomisé un traitement dermatologique (crèmes hydratantes, à l'hydrocortisone ou crèmes solaires et doxycycline) prophylactique comparé au même traitement en cas d'apparition de lésions cutanées chez des patients traités en deuxième ligne par une association chimiothérapie + panitumumab. Le traitement prophylactique a permis de diminuer la fréquence des toxicités cutanées sévères (29 vs 69 %) sans modifier l'efficacité antitumorale (Lacouture ME et al., ASCO GI, A291). L'horizon du gastroentérologue s'élargit : après la maîtrise de notions de bases essentielles en cardiologie et néphrologie pour la conduite du traitement anti-angiogénique, nous voici dermatologues pour gérer les effets secondaires des anti-EGFR. À noter au passage les recommandations très claires disponibles dans le thésaurus national de cancérologie digestive (www.tncd.org).

Les données de survie globale de l'étude de phase III internationale Crystal comparant une association folfiri + cetuximab vs folfiri seul en première ligne de traitement chez 1 198 patients ont été rapportées pour le sous-groupe de 540 patients, chez qui le statut K-RAS avait été analysé. Chez les 348 patients dont la tumeur n'était pas mutée K-RAS, le taux de réponse objective (59 vs 43 %, $p = 0,0025$) et la survie sans progression (9,9 vs 8,7 mois, $p = 0,0167$) étaient augmentés dans le bras avec cetuximab. La survie globale n'était pas significativement prolongée (24,9 vs 21 mois), mais 25 % des patients traités par folfiri avaient reçu un traitement par cetuximab après la première ligne. Pour les patients dont la tumeur était mutée pour K-RAS, il n'y avait aucun effet bénéfique du traitement par cetuximab sur le taux de réponse ou la survie (Rougier P *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A267). En plus du statut du gène K-RAS, d'autres facteurs de résistance aux anticorps anti-EGFR sont encore à déterminer. La mutation V600E du gène *BRAF* a été recherchée dans 116 prélèvements tumoraux de patients traités par cetuximab + irinotécan en troisième ligne ou plus. Une mutation *BRAF* était détectée chez 4,3 % des patients. Aucun n'a eu de réponse au traitement ($p = 0,04$). La survie sans progression et la survie globale étaient significativement plus courtes chez les patients dont la tumeur était mutée *BRAF* (Laurent-Puig P et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A11). Les traitements par anticorps anti-EGFR sont les premiers à être choisis en fonction des caractéristiques biologiques des tumeurs colorectales.

Une chimiothérapie d'induction doit être envisagée devant des métastases hépatiques exclusives non résecables ou de résecabilité limite. Cette phase II randomisée chez 125 patients a évalué cinq bras de traitement, les deux

chimiothérapies standard, folfox-4 et folfiri, analysées conjointement et trois chimiothérapies intensifiées : folfiri haute dose, folfox-7 et folfirinox. Le taux de réponse après quatre cycles était respectivement de 43, 50, 50 et 52 % et le taux de résection de métastases hépatiques R0 était de 40, 56, 43 et 63 % (Assenat E et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A138). Amener le plus de patients à bénéficier d'une chirurgie des métastases hépatiques est un enjeu important pour augmenter leur survie. L'intensification thérapeutique doit, cependant, être réservée aux patients n'ayant pas de maladie multimétastatique et sans contre-indication opératoire.

Faut-il réséquer la tumeur primitive des patients avec métastases synchrones non résecables ? Deux groupes de patients appariés sur les principales caractéristiques ont été comparés selon qu'ils avaient eu une chirurgie première ou pas dans une étude rétrospective multicentrique sur 227 patients. La survie était meilleure en cas de chirurgie première (26,8 vs 19,6 mois, $p < 0,0004$). Une prothèse colique était mise en place dans 32 % des cas de patients non opérés (Sobhani I et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A217). Les résultats de cette étude rétrospective doivent être pris avec précaution ; seul un essai prospectif randomisé pourrait répondre avec certitude à la question et, éventuellement, déterminer des attitudes différentes selon les caractéristiques des patients.

Cancers du rectum

Concernant les cancers du rectum, un grand essai italien de phase III a comparé une radiochimiothérapie préopératoire associant 5FU en perfusion continue et irradiation de 50 Gray au même traitement avec rajout d'oxaliplatine. Les patients inclus avaient une tumeur du bas ou moyen rectum T3-T4 ± N+. La compliance au traitement par 5FU (84 vs 69 %, $p < 0,0001$) et radiothérapie (90 vs 84 %, $p = 0,0002$) était meilleure dans le bras sans oxaliplatine. En revanche, il n'y avait pas de différence concernant le taux de patients opérés (95 et 94 %). Les toxicités sévères étaient plus fréquentes dans le bras avec oxaliplatine (8 vs 24 %), les résultats d'efficacité n'étaient pas encore disponibles (Aschele C et al., ASCO GI abstract LBA 290). L'intensification de la chimiothérapie associée à la radiothérapie en préopératoire fait l'objet de plusieurs études dont l'essai intergroupe français ACCORD-12 terminé et l'essai européen PETACC-6 en cours. L'adjonction de thérapies ciblées est déjà en cours d'évaluation.

Carcinogénèse, facteurs pronostiques

Le risque de cancer colorectal est augmenté chez les fumeurs. Une analyse de la relation entre tabagisme et

phénotype hyperméthylateur (CIMP+), ainsi que le statut BRAF, a été menée dans la cohorte de l'Iowa regroupant 41 836 femmes parmi lesquelles 509 cas de cancer colorectaux ont été diagnostiqués. Le risque relatif de cancer colorectal des fumeurs par rapport aux non-fumeurs était particulièrement élevé en cas de phénotype hyperméthylateur et de mutation BRAF, ce qui suggère des voies de carcinogenèse particulières chez les patients fumeurs (Limsui D et al., ASCO GI, A286).

La valeur pronostique pour la survie sans récurrence de plusieurs biomarqueurs (p53, SMAD4, thymidilate synthétase [TS], télomérase [hTERT], mutations de *K-RAS* et *BRAF*, instabilité des microsatellites [MSI] et délétion 18q) a été étudiée chez 1564 patients inclus dans l'essai prospectif PETACC-3 comparant deux bras de chimiothérapie adjuvante après résection d'un cancer du côlon stade II ou III. Le stade T4 et l'âge supérieur à 60 ans avaient une valeur pronostique péjorative pour les stades II. Le stade T4, le stade N2 et le grade histologique élevé avaient une valeur pronostique péjorative pour les stades III. Parmi les biomarqueurs étudiés, la présence d'une instabilité microsatellite tumorale était un facteur de bon pronostic pour les stades II (HR = 0,3 ; $p = 0,04$), mais pas pour les stades III. À l'inverse, la surexpression de P53 et la perte d'expression de SMAD4 étaient des facteurs de mauvais pronostic pour les stades III (HR = 1,3 ; $p = 0,02$ et HR = 1,7 ; $p = 0,001$), mais pas pour les stades II. Il n'y avait pas de valeur pronostique des autres biomarqueurs étudiés ni du traitement ou du sexe. Ces données suggèrent un phénotype tumoral différent entre les stades II et III (Roth AD et al., ASCO GI, A288).

La valeur pronostique de la mutation BRAF a été recherchée chez 168 patients traités par chimiothérapie ± bevacizumab en première ligne de CCR métastatiques. La présence d'une mutation BRAF (8 % des cas) avait une valeur pronostique significative pour la survie sans progression et la survie globale. En revanche, il n'était pas mis en évidence d'impact pronostique des mutations K-RAS ou de la PIK3CA (Souglakos I et al., ASCO GI, A293). Les études biologiques ont permis des progrès considérables dans l'individualisation des traitements. Nul doute que les avancées thérapeutiques futures seront guidées par d'autres découvertes de la recherche de transfert. À vos congélateurs !

L'hyperméthylation des promoteurs de gènes est une voie de carcinogenèse particulière. Une étude sur 582 adénocarcinomes coliques a évalué le pronostic des patients en fonction du phénotype CIMP (*CpG island methylator phenotype*) tumoral. La méthylation a été recherchée à l'aide de cinq marqueurs (hMLH1, P16, MINT1, MINT2, MINT31). Les cancers ont été répartis en trois groupes : No-CIMP en l'absence de méthylation, CIMP-low lorsqu'un à trois marqueurs étaient méthylés et CIMP-High

lorsque quatre à cinq marqueurs étaient méthylés. La survie à cinq ans pour les patients n'ayant pas d'instabilité microsatellitaire (IMS) tumorale était respectivement de 64, 50,6 et 37,7 %. Ces résultats restaient significatifs en analyse multivariée ajustée sur l'âge, le stade et le statut mutationnel BRAF et K-RAS. Il n'y avait aucune différence de survie en fonction du phénotype CIMP dans le sous-groupe de patient avec IMS (Barault L et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A9). Le phénotype CIMP est un nouveau facteur pronostique, son influence sur la stratégie thérapeutique reste à déterminer.

L'augmentation de la fréquence de l'IMS tumorale avec l'âge lié à une hyperméthylation du promoteur d'hMLH1 est une notion connue. Cependant, la fréquence exacte après l'âge de 75 ans n'était pas précisément déterminée. Une série de 754 patients atteints de CCR, dont 36 % avaient plus de 75 ans, a été étudiée. La proportion d'IMS tumorale était de 19 %, après 75 ans, et elle était plus fréquente chez la femme que chez l'homme (27 vs 10,2 %, $p = 0,003$). La mutation BRAF était présente dans 72 % des cas de tumeur avec IMS après 75 ans vs 11,4 % avant 75 ans, $p < 0,001$) [Aparicio T et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A23]. La chimiothérapie adjuvante par 5FU n'est plus recommandée dans les stades II avec IMS et son bénéfice est discuté dans les stades III avec IMS. Chez les patients âgés pour lesquels l'indication d'une chimiothérapie adjuvante est difficile, la détermination de l'IMS pourrait faciliter la prise de décision dans près de 20 % des cas.

Dépistage

Le dépistage du CCR repose, actuellement, sur le test au guaiac dans la population à risque moyen. Des tests immunologiques de recherche de saignement occulte ont montré une meilleure sensibilité que le test au guaiac pour la détection de néoplasies avancées. Dans cette étude sur 20 322 sujets ayant réalisé les deux tests, 1 615 étaient positifs pour au moins l'un ou l'autre des tests. Dix cancers supplémentaires ont été découverts par le test immunologique, il s'agissait, dans tous les cas, de cancers du rectum. Concernant les adénomes à haut risque, le gain en détectabilité obtenu grâce au test immunologique ne dépendait pas de la localisation (Guittet L et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A247). Selon les recommandations de la HAS, le test immunologique devrait prochainement remplacer le test au guaiac.

Deux posters ont attiré l'attention sur la diminution du taux de participation à la deuxième campagne de dépistage comparé à celui de la première campagne, que ce soit chez des sujets ayant participé ou non à la première campagne. Il est important de maintenir la mobilisation pour la réussite de la stratégie de dépistage (Bretagne JF et al., A26 ; Denis B et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A27).

L'enjeu est important pour vraiment réduire l'incidence des cancers avancés dans la population générale à l'heure de la généralisation du dépistage.

Le dépistage du syndrome HNPCC a été proposé à l'aide d'une stratégie de dépistage en deux étapes. Dans une étude réalisée de 1999 à 2006, associant deux CHU, sept CHG et trois cliniques privées, une recherche d'IMS et d'extinction des protéines MLH1 et MSH2 était pratiquée si l'âge du patient était inférieur ou égal à 50 ans, ou en cas d'ATCD personnel ou familial de CCR ou cancer endométrial au premier degré. Une consultation d'oncogénétique était proposée en cas de positivité d'un des tests pour rechercher une mutation constitutionnelle. Trois cent douze patients répondant aux critères cliniques ont été inclus ; l'un des tests était positif chez 46 (15 %) patients. Une consultation d'oncogénétique a été réalisée chez 38 (83 %) patients et un syndrome HNPCC identifié chez 18 patients (Bonnet D et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A24). La sélection des patients pour la consultation d'oncogénétique repose sur le bon recueil de critères cliniques en amont ou en aval de la réalisation de tests biologiques et sur la vigilance du clinicien.

Proctologie

Les thèmes proctologiques développés dans le cadre des nouvelles Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ont été, cette année encore, assez pauvres : aucun travail original présenté dans les domaines courants de la pathologie hémorroïdaire ou de la fissure anale. Les principaux thèmes ont concerné les troubles fonctionnels ou de la statique pelvienne et la prise en charge des suppurations.

Statique pelvienne et troubles fonctionnels.

Thomas et Etienney (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A184, P272) ont analysé les paramètres anatomiques et neurophysiologiques du muscle puborectal chez 73 malades souffrant d'une incontinence fécale. La justification d'une telle démarche est que cette cible anatomique et fonctionnelle est rarement prise en considération, que son mode d'innervation est différent de celui du sphincter anal externe et que ces deux structures musculaires participent pourtant à la continence. Le muscle puborectal présentait chez ces malades une diminution du volume musculaire et, chez deux tiers d'entre eux, il existait une atteinte neuropathique. Dans cette cohorte, il est important de noter que les lésions musculaires concernaient moins d'un quart des patients (celles du muscle puborectal chez 5 % seulement). Finalement, l'approche est conceptuellement très séduisante, le mode d'exploration est innovant (EMG, échographie 3D),

mais l'impact et les enjeux sur la prise en charge thérapeutique encore incertains.

Dans un travail non moins original, Prudhomme et al. (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A186, P276) se sont intéressés à la biométrie pelvienne chez 197 malades : l'ouverture et l'horizontalisation de l'enceinte osseuse pelvienne postérieure étaient plus marquées chez les malades ayant une descente périnéale excessive au repos. Ce constat nourrit la thèse myofasciale des troubles de la statique pelvienne pour lesquels les modifications d'orientation musculoaponévrotique seraient déterminantes.

David et al. (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A186, P275) ont évalué de façon comparative en manométrie et en IRDM dynamique, les paramètres fonctionnels du canal anal en poussée chez 78 malades consécutifs se plaignant d'une constipation. Il existait un lien statistiquement significatif, mais finalement peu significatif entre les troubles de la relaxation anale observée en manométrie et en IRM. Ces données invitent à accorder à la fois attention et intérêt à la cinétique d'ouverture du canal anal en poussée lors de l'évaluation radiologique.

Lefébure et al. (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A185, P274) n'invitent pas à poursuivre l'évaluation et le recours aux méthodes de radiofréquence dans le traitement de l'incontinence fécale. Cette étude pilote de 15 malades ne reproduit pas les données publiées, peu nombreuses, déjà disponibles. S'il existe une amélioration symptomatique quantitativement significative, la variation du score symptomatique est si faible qu'elle n'a aucune pertinence clinique pour les malades soignés.

En revanche, l'approche de Portier et al. (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A184, P273) est, à bien des égards, beaucoup plus séduisante. Sur le plan conceptuel, tout d'abord parce qu'elle repose sur l'hypothèse qu'une procidence intra-anale de la paroi rectale peut être responsable de troubles de la continence alors même qu'il n'existe pas de prolapsus extériorisé. Sur le plan thérapeutique ensuite, parce que les 40 malades traités par rectopexie antérieure ont eu un bénéfice majeur sur les troubles de la continence après un suivi moyen de 38 mois.

Suppurations

En dépit de résultats publiés contradictoires, les techniques d'encollage des trajets fistuleux continuent à susciter un intérêt parce que ces méthodes sont mini-invasives et qu'elles n'engagent pas le pronostic fonctionnel des malades ayant des trajets fistuleux hauts ou complexes. Jurczak et al. (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A188, P279) sont assez confiants du résultat à long terme (suivi moyen 67 mois chez 45 malades consécutifs) : les récurrences sont toutes survenues dans les six mois qui ont suivi le geste d'encollage. Le cyanoacrylate (colle synthétique) a été utilisé par Queraltó

et al. (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A188, P280) pour traiter 34 malades consécutifs ayant une fistule haute et avec succès chez deux malades sur trois. Il persiste néanmoins deux réserves à la diffusion de la méthode : le suivi actuellement court de cette étude ouverte (suivi médian 15 mois) et la survenue de complications douloureuses (chez plus d'un malade sur six) parfois durables dont la gestion ne semble pas avoir été toujours facile.

La prise en charge thérapeutique des fistules rectovaginales de la maladie de Crohn est véritablement problématique parce qu'après drainage, le handicap fonctionnel est parfois important. Le trajet est généralement très court, souvent suprasphinctérien, et les techniques d'obturation régulièrement inefficaces. Faucheron et al. (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A190, P283) rapportent une expérience monocentrique de 35 malades consécutifs pour lesquelles ils ont pris l'option d'associer un traitement par infliximab à la chirurgie. Cette étude ouverte apporte deux types d'informations qui font échos à notre pratique : la diversité des méthodes proposées (drainage simple, drainage prolongé, encollage, lambeau rectal, proctectomie) et le taux de cicatrisation faible des approches mini-invasives (20 %). Ils concluent que l'infliximab apporte finalement peu à la prise en charge chirurgicale. À l'inverse, Romeguère et al. (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A117 ; CO40) ont une conclusion différente issue des résultats d'une approche combinée proposée à 34 malades souffrant des complications suppuratives anales complexes

de la maladie de Crohn. L'étude prospective était comparable dans son concept, associant une approche médicamenteuse intensive par infliximab et méthotrexate après chirurgie de drainage et un geste de reconstruction secondaire : 85 % des malades étaient répondeurs à 14 semaines et 73 % avaient une réponse complète. Finalement, les résultats n'étaient pas très différents dans les deux travaux : seule l'expression de la réponse thérapeutique variait. Dans l'étude de Faucheron, c'est la cicatrisation des lésions qui est prise en compte, dans celle de Romeguère c'est la réponse symptomatique (diminution des écoulements fistuleux). Dans le dernier travail, l'analyse des paramètres fonctionnels et anatomiques était rigoureuse : les scores anatomiques et symptomatiques s'amélioraient au cours du suivi. Les scores IRM d'évaluation des fistules diminuaient significativement, mais ne s'annulaient pas (absence de cicatrisation ?). Queralto et al. redécrivent la technique de lambeau vaginal pour le traitement de cinq fistules rectovaginales de maladie de Crohn (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A190, P283). Cette méthode reste une alternative possible lorsque l'atteinte de la paroi rectale contre-indique un geste de réparation transanal. Elle représente une technique moins invasive qu'une technique de Martius ou une interposition de droit interne décrite dans un autre poster par Lefevre et al. (*Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 ; A189, P282). Il est néanmoins possible qu'elle ne concerne pas non plus le même type de fistules (trajets larges, orifices fistuleux de diamètre important).