

# Réflexions

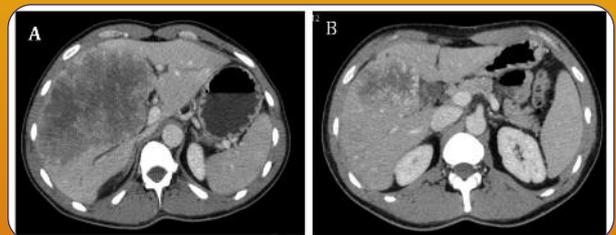
en Médecine Oncologique

49

novembre  
2011  
Tome 8

Dossier

## Traitement du cancer colo-rectal



Coordination scientifique :  
François Goldwasser

- Psycho-onco**  
Enjeux psychiques et culturels  
de la proposition d'inclusion  
dans un essai clinique  
en cancérologie
- Soins infirmiers**  
La recherche en sciences infirmières
- ESMO 2011 :**  
Morceaux choisis

ISSN : 1767-655X

4  
Crédits  
FMC  
par an

JBH  
santé

De l'information à la formation du spécialiste en médecine oncologique

## RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris  
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris  
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris  
Daniel BRASNU, HEGP, Paris  
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris  
Jean-Yves BLAY, Lyon  
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse  
Charles CHAPRON, Cochin, Paris  
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris  
Bernard CORTEZ, Lille  
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris  
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris  
Daniel DUSSET, Cochin, Paris  
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris  
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris  
Martin HOUSSET, HEGP, Paris  
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris  
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris  
Jerzy KLIJANIENKO, Institut Curie, Paris  
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris  
Paul LEGMANN, Cochin, Paris  
Jean-François MEDER, St Anne, Paris  
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris  
Françoise MORNEX, Lyon  
Luc MOUTHON, Cochin, Paris  
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris  
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux  
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil  
Eric PUJADE-LAURAIN, Hôtel Dieu, Paris  
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne  
Christian ROUX, Cochin, Paris  
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif  
Daniel SERIN, Avignon  
Eric SOLARY, Dijon  
Jean TREDANIEL, St Joseph, Paris  
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

## COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris  
Hervé CURE, Reims  
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris  
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris  
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris  
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaelle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL  
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 4<sup>ème</sup> trimestre 2011

Adhérent au CESSIM

## SOMMAIRE

- 3 Edito : Le traitement du cancer colo-rectal en 2011 :  
A propos des révolutions en marche — François Goldwasser

## DOSSIER

### TRAITEMENT DU CANCER COLO-RECTAL

- 4 Le traitement du cancer colo-rectal métastatique en 2011 : une illustration  
de l'évolution des concepts fondateurs de la cancérologie — F. Goldwasser
- 11 Traitement chirurgical des métastases hépatiques  
des cancers colo-rectaux — M. Leconte, M. Chirica, O. Oberlin, B. Dousset
- 19 Place de la laparoscopie dans le traitement  
du cancer colo-rectal — M. Leconte, R. Douard, B. Dousset

### PSYCHO-ONCO

- 23 Enjeux psychiques et culturels de la proposition d'inclusion dans un essai  
clinique en cancérologie — Aurore Imbert, Hélène de La Ménardière

### SOINS INFIRMIERS

- 27 La recherche en sciences infirmières — Florence Rabillon

### ESMO 2011

- 30 Actualités sur le cetuximab dans les tumeurs colo-rectales — Olivier Mir

### ESMO 2011 : SYMPOSIA

- 32 Stratégies pour prolonger la survie  
dans les cancers colo-rectaux métastatiques — Olivier Mir
- 34 Tivantinib (ARQ 197) : un mode d'action innovant pour une efficacité  
prometteuse dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)  
et les cancers colorectaux (CCR) — Karelle Goutorbe
- 37 Cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) :  
augmenter la survie en traitant les métastases osseuses — Karelle Goutorbe

## 29,33 RENCONTRES...

## 10 ABONNEMENT

## COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris  
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif  
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif  
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris  
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris  
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif  
Julien DOMONT, IGR, Villejuif  
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris  
Pierre KHALIFA, Paris

Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris  
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris  
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif  
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif  
Florence RABILLON, Cochin, Paris  
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris  
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif  
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny  
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

## Le traitement du cancer colo-rectal en 2011 : A propos des révolutions en marche

Le traitement du cancer colo-rectal a été bouleversé en moins d'une décennie. En 2002, le traitement médical reposait exclusivement sur des cytotoxiques<sup>(1)</sup> et les gains en survie étaient liés

à l'association d'une chimiothérapie et de la résection des métastases hépatiques à chaque fois que celle-ci était réalisable.

L'année 2004 fut extraordinaire. Elle fut marquée par l'arrivée du bévacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), dont l'association à la chimiothérapie augmentait la survie plus que ne l'avait apporté tout nouveau cytotoxique<sup>(2)</sup>. Ceci validait l'intérêt des anti-angiogéniques en oncologie digestive. Et la même année, les anticorps monoclonaux anti-rec EGF (*Epithelial Growth Factor*) montraient également leur effet sur la survie, en 2<sup>e</sup> intention, en phase métastatique<sup>(3)</sup>. Ceci indiquait que des biothérapies visant *a priori* une cible impliquée dans la transduction du signal de prolifération pouvaient être actives en clinique dans cette maladie.

Les années 2005-2010 furent une charnière essentielle pour apprendre à maîtriser ses médicaments, prédire leur efficacité et les articuler correctement avec la chirurgie :

- La recherche de mutations de k-ras à partir du tissu tumoral permet d'évaluer le bénéfice à attendre des anticorps monoclonaux anti-rec EGF, dont l'AMM est conditionnée à l'absence de ces mutations<sup>(4)</sup>.
- Le traitement médical en phase métastatique, pour limiter les complications péri-opératoires doit respecter des règles strictes qui ont pu être progressivement identifiées, en particulier par les cliniciens et les anatomopathologistes de Cochin<sup>(5,6)</sup>.
- Des limites inattendues aux anti-angiogéniques, qui ne s'avèrent pas bénéfiques pour augmenter la curabilité des formes localisées<sup>(7)</sup>.

La décennie 2010 commence avec les germes de nouvelles révolutions, plus simples à mettre en oeuvre, mais qui représentent de vrais changements de paradigmes :

- La poursuite de la caractérisation moléculaire des tumeurs digestives suggère l'intérêt des inhibiteurs de MEK pour contourner la résistance des tumeurs k-ras mutées<sup>(8)</sup>.
- Surtout, l'action diététique et l'exercice physique sont désormais considérés comme des armes thérapeutiques à part entière en cancérologie<sup>(9)</sup>, et elles font l'objet d'essais thérapeutiques pour réduire le risque de rechute dans les stades III et pour augmenter la survie dans les formes métastatiques<sup>(10)</sup>.

Les révolutions sont en marche !

## RÉFÉRENCES

- 1-Goldwasser F., Cvitkovic E., and Hérait P. *New Combinations in colorectal cancer. In: Colorectal Cancer: a clinical guide to therapy* Eds: Bleiberg H, Kemeny N, Rougier P, and Wilke H. Martin Dunitz Publisher. Chap 52: 531-551 Edition 2002.
- 2-Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et coll. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med.*; 350(23):2335-42, 2004.
- 3-Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et coll. *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med.*; 351(4):337-45, 2004.
- 4-Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et coll. *K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med.*; 359(17):1757-65, 2008.
- 5-Cacheux W, Boissier T, Staudacher L, et coll. *Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. Ann Oncol.*; 19(9):1659-61, 2008.
- 6-Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, et coll. *Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. Ann Surg.*; 251(3):454-60, 2010.
- 7-Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et coll. *Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol.*; 29(1):11-6, 2011.
- 8-Yoon J, Koo KH, Choi KY. *MEK1/2 inhibitors AS703026 and AZD6244 may be potential therapies for KRAS mutated colorectal cancer that is resistant to EGFR monoclonal antibody therapy. Cancer Res.*; 71(2):445-53, 2011.
- 9-Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et coll. *Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. JAMA.*; 298(7):754-64, 2007.
- 10-Velthuis MJ, May AM, Koppejan-Rensenbrink RA, et coll. *Physical Activity during Cancer Treatment (PACT) Study: design of a randomised clinical trial. BMC Cancer.*; 10: 272, 2010.

# Le traitement du cancer colo-rectal métastatique en 2011 :

## une illustration de l'évolution des concepts fondateurs de la cancérologie

FRANÇOIS GOLDWASSER

Unité de Cancérologie Médicale.  
Groupe Hospitalier Cochin Hotel Dieu Broca, site Cochin,  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Faculté de médecine Paris Descartes.

### résumé

Le traitement médical du cancer colo-rectal a conduit de nombreux bouleversements au cours des 20 dernières années, qui suivent l'évolution de la définition de la maladie cancéreuse. Les gains en survie jusqu'au début des années 2000 ont été obtenus par les progrès de la chimiothérapie cytotoxique avec l'arrivée successive du fluorouracile, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan, ainsi que par les progrès de la chirurgie hépatique. Les années 2000 ont été dominées par l'arrivée d'anticorps monoclonaux. Deux familles sont actives dans le cancer colo-rectal : les inhibiteurs du récepteur de l'EGF et les inhibiteurs du VEGF. La caractérisation moléculaire des tumeurs, déjà en routine pour l'analyse de l'oncogène k-ras va accompagner de nouvelles avancées. Parallèlement, l'accompagnement du patient à transformer son mode de vie, en changeant ses habitudes alimentaires en profondeur, et en introduisant de l'exercice aérobie, se développe.

### mots-clés

Bévacizumab,  
Cancer colo-rectal,  
Chimiothérapie,  
Diététique,  
K-ras

### Progrès des traitements anti-tumoraux systémiques

#### De la mono- à la polychimiothérapie cytotoxique

Le traitement médical du cancer colo-rectal métastatique a été transformé par étapes successives au cours de 20 dernières années<sup>(1,2)</sup>. L'arrivée du 5-fluorouracile (5-FU) permet d'observer un premier effet thérapeutique par l'action anti-mitotique d'un poison de la synthèse de l'ADN.

Les années 70-80 permirent l'optimisation de l'effet pharmacologique du 5-FU, par l'allongement de la durée de perfusion, la modulation par l'acide folinique, la chronomodulation et l'escalade de dose<sup>(3,4)</sup>. Les années 90 marquèrent un tournant par l'arrivée de deux nouveaux cytotoxiques efficaces, de mécanisme d'action original : l'oxaliplatine provoque des lésions de l'ADN et rend hypersensible les cellules déficientes pour les réparations de misappariements de bases, tandis que l'irinotécan est un poison de topoisomérase I<sup>(5-7)</sup>. L'utilisation en bithérapies séquentielles<sup>(5)</sup> ou en trithérapie combinée de ces trois médicaments<sup>(8,9)</sup> confirma qu'un gain d'efficacité anti-tumorale résulte de l'action sur des cibles pharmacologiques distinctes. La polychimiothérapie cytotoxique peut surmonter ainsi certaines résistances observées en monothérapie<sup>(5-9)</sup>. L'augmentation du taux de réponse tumorale ainsi observée et la durée de cet effet, rendirent logiques le développement de stratégies médico-chirurgicales de traitement des métastases hépatiques<sup>(2-9)</sup>.

La toxicité des cytotoxiques, aiguë et cumulative, est bien connue des cliniciens. Le 5-FU et son dérivé oral, la capécitabine, sont cytopénisants, diarrhéogènes, et peuvent être responsables de syndromes mains-pieds, partiellement dose-dépendants. Les fluoropyrimidines n'ont pas de toxicité cumulative, hormis l'anémie, et peuvent donc être utilisés durant des années<sup>(1,2,5)</sup>. L'irinotécan est responsable d'une toxicité immédiate, le syndrome cholinergique, associant nausées, vomissements, diarrhée, hypersalivation, troubles de l'accommodation, réversible et qui peut être prévenue par atropine<sup>(10)</sup>. Il est surtout responsable de deux toxicités aiguës retardées qui peuvent être concomitantes, la diarrhée retardée, liée à une toxicité directe sur la muqueuse intestinale, facilitée par le cycle entéro-hépatique du médicament, et la neutropénie<sup>(6,7,10)</sup>.

Les cliniciens doivent l'expliquer à leurs patients, en focalisant l'éducation thérapeutique sur la conduite à tenir en cas de diarrhée aiguë et/ou de fièvre. L'oxaliplatine

n'est pas neutropéniant mais est également responsable d'une anémie cumulative. Toutefois, sa toxicité limitante est une polynévrite sensitive très particulière<sup>(2,5,7,11-13)</sup>. En effet, les patients peuvent ressentir une toxicité neurologique aiguë dès la première perfusion, directement liée au pic plasmatique du médicament, sous forme de paresthésies et dysesthésies aiguës, exacerbées par le contact direct avec le froid. Avec la répétition des perfusions, ces manifestations, persistent progressivement durant un nombre croissant de jours pour finalement, en l'absence d'adaptation du traitement, s'installer de manière permanente avec une hypoesthésie des extrémités, lentement, partiellement, et non systématiquement réversible. La venlafaxine, en agissant sur les canaux sodiques transmembranaires, a un effet symptomatique<sup>(11,12)</sup> et qui est maintenant bien documenté par un essai randomisé contre placebo<sup>(13)</sup>.

Toutefois, cette approche de la polychimiothérapie a également des limites, soit liées à la fragilité du terrain (personnes âgées ou avec co-morbidités sévères) et surtout liées à l'émergence d'une résistance cellulaire pléiotropique<sup>(2,10,14)</sup>. Ceci soulignait la nécessité d'envisager des traitements plus spécifiques des anomalies moléculaires à la base de la malignité et de la réponse cellulaire aux stressés cytotoxiques. Ceci conduisit au développement de molécules, non pas issues du screening systématique sur des lignées cellulaires mais à partir de l'identification d'une cible moléculaire pertinente.

### ■ De l'action cytotoxique à large spectre à la tentative d'action ciblée

Les inhibiteurs du récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* (R-EGF) illustrent cette nouvelle démarche<sup>(15-17)</sup>. Elle s'est concrétisée par le développement du cetuximab, anticorps monoclonal chimérique<sup>(15,16)</sup>, puis du panitumumab, entièrement humanisé<sup>(17)</sup>. L'addition à la chimiothérapie cytotoxique d'un anticorps monoclonal anti-R-EGF augmente le taux de réponse tumorale et accroît le contrôle systémique de la maladie et les indications potentielles de la chirurgie des métastases résiduelles<sup>(15-17)</sup>. La toxicité de ces traitements est dominée par la survenue de folliculite cutanée aiguë et de diarrhée. Ces toxicités sont habituellement facilement maîtrisées. Cependant, le blocage du rec-EGF, s'il accroît l'effet cytotoxique, n'est pas suffisamment crucial dans la survie cellulaire et l'oncogénèse colo-rectale pour que cette approche puisse être radicale.

### ■ De l'action sur la cellule tumorale à l'action sur son environnement

Une autre approche originale qui s'est développée en parallèle n'est pas de cibler une voie de signalisation de la prolifération cellulaire mais les conditions du dialogue entre la cellule tumorale et son environnement. C'est tout le succès des médicaments

anti-angiogénèse, qui, en interférant avec la néoangiogénèse, proposent de remplacer l'empoisonnement de la cellule tumorale par « bombardement » ciblé ou non, par « l'assiègement » et l'interruption des voies permettant le maintien de la viabilité cellulaire, l'apport d'O<sub>2</sub> et de substrats énergétiques. Ainsi, le bévaccizumab, premier anticorps monoclonal anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) augmente-t-il la survie, du fait même que l'action pharmacodynamique n'est pas ciblée sur la cellule tumorale. Le bévaccizumab est le premier médicament qui augmente la survie sans progression de cancers métastatiques biologiquement aussi éloignés que les cancers colo-rectaux<sup>(18)</sup>, les cancers du poumon<sup>(19)</sup>, et les cancers du sein<sup>(20)</sup>. Ainsi, l'addition du bévaccizumab à la chimiothérapie cytotoxique s'est accompagné d'un gain en survie chez les patients atteints de cancers colo-rectaux métastatiques, permettant également d'envisager de nouvelles indications de chirurgies de métastases résiduelles en première<sup>(18)</sup> et 2<sup>e</sup> ligne<sup>(21)</sup>. Cependant, l'addition de bévaccizumab en situation adjuvante ne s'est pas associée à une réduction du risque de rechute<sup>(22)</sup> et sa toxicité doit être bien connue du clinicien. Même si ce médicament est le plus souvent très bien toléré, il est susceptible d'induire une toxicité vasculaire<sup>(23-29)</sup>, qui implique une évaluation attentive pré-thérapeutique, justifiant la création à Cochin du Centre d'Etudes et de Recours sur les Inhibiteurs de l'Angiogenèse (C.E.R.I.A.).

Le C.E.R.I.A. regroupe une nouvelle pluridisciplinarité au lit du malade, en hôpital de jour pour le suivi clinique des patients sous anti-angiogéniques : le cancérologue, le cardiologue, le dermatologue, et le pharmacien. Hypertension artérielle, embols artériels, accidents vasculaires cérébraux sont plus fréquents chez les personnes âgées et plus précisément chez les personnes ayant un risque vasculaire, en particulier les patients souffrant de maladie athéromateuse sévère<sup>(24,27)</sup>. L'existence d'une maladie inflammatoire du côlon expose à des diarrhées aiguës et des hémorragies sévères sous inhibiteurs du récepteur du VEGF<sup>(25)</sup> mais ces complications n'ont pas été observées sous anti-VEGF<sup>(26)</sup>. L'obésité s'est avérée associée à une moindre efficacité, possiblement du fait de la libération de VEGF par le tissu adipeux.

## La collaboration médico-chirurgicale

### ■ La pluridisciplinarité : un échange permettant une interrogation régulière du projet thérapeutique

La prise en charge pluridisciplinaire, a été structurée en France et définie en particulier au cours du premier plan Cancer. Tout patient atteint de cancer doit voir son dossier médical discuté par une équipe regroupant les expertises diagnostiques et thérapeutiques. En particulier, elle doit rendre possible un

dialogue entre le médecin et le chirurgien pour discuter de la faisabilité de l'exérèse des métastases, non seulement au moment du diagnostic pour définir la stratégie thérapeutique initiale, mais régulièrement au cours du traitement à l'occasion des contrôles par imagerie de l'évolution du syndrome tumoral. C'est donc à plusieurs reprises que va se poser la question de la faisabilité de la résecabilité des métastases au cours du temps. Les agents cytotoxiques permettent en bithérapie et en trithérapie d'atteindre des taux de réponse tumorale élevés, susceptibles d'être encore améliorés par l'addition des biothérapies (anti rec-EGF et anti-VEGF) si celle-ci ne s'accompagne pas d'une perte de savoir-faire dans l'usage des cytotoxiques, en particulier leur adaptation posologique en l'absence de toxicité clinique.

Protocole thérapeutique	Taux de réponse (% de patients)	Référence
FOLFOX-6	54%	5
FOLFIRI	56%	5
FOLFIRINOX	70,6% (phase II)	8

Tableau 1 : Taux de réponse obtenue par bi- ou trithérapie cytotoxique

### ■ La transition médico-chirurgicale : une période à risque

Enfin, étant donné que les stratégies thérapeutiques sont médico-chirurgicales, les cliniciens ont du apprendre empiriquement à gérer la période de transition entre l'arrêt de la chimiothérapie, qui précède le plus souvent la chirurgie des métastases hépatiques. La tendance spontanée initiale de maintenir l'intervalle entre ces deux actes thérapeutiques le plus court possible a été contredite par les conséquences iatrogènes parfois dramatiques qui peuvent en résulter. On peut retenir qu'il est souhaitable d'arrêter la chimiothérapie avant la chirurgie au moins 1 mois avant pour au moins 3 raisons :

- il persiste une grande quantité d'oxaliplatine intra-érythrocytaire, susceptible d'être relargué en per-opératoire, aboutissant à des exacerbations aiguës de la toxicité neurologique en post-opératoire immédiat<sup>(30)</sup>.
- La toxicité hépatique des chimiothérapies a des conséquences sur la morbidité de l'acte opératoire et il existe une relation entre la persistance d'une cytolysse et d'une thrombopénie induites par l'oxaliplatine, et le risque de syndrome d'obstruction sinusoidale en post-opératoire<sup>(31)</sup>.
- L'arrêt du bévaccizumab permet de ne pas accroître la morbidité per- et post-opératoire, celui-ci pouvant altérer la cicatrisation et accroître le risque hémorragique et veineux thrombo-embolique. Toutefois, il ne faut pas interrompre trop longtemps ce traitement car l'acte opératoire stimule l'angiogenèse, ce qui, couplé avec la levée de l'inhibition de la voie du VEGF, peut

aboutir à une progression tumorale rapide en post-opératoire en cas de maladie résiduelle<sup>(32)</sup>. C'est pourquoi nous conseillons pragmatiquement de n'arrêter le bévaccizumab qu'un mois avant l'intervention et le reprendre dès J15 post-opératoire, une fois la cicatrisation de la paroi constatée.

## Perspectives

L'avenir de la prise en charge du cancer colo-rectal métastatique comprend plusieurs voies prometteuses :

> **L'intensification thérapeutique régionale par chimiothérapie intra-artérielle**, permet dans les cas de métastases hépatiques non résecables en dépit d'un traitement systémique préalable, d'accroître le contrôle de la maladie hépatique. Cette option est importante car les métastases hépatiques demeurent la première cause de décès pour ces patients. Cette approche thérapeutique peut se réaliser en hôpital de jour, à partir d'un dispositif intra-artériel permanent mis en place dans l'artère hépatique commune, ou par la mise en place à chaque perfusion d'un cathéter monté par voie fémorale.

> **La caractérisation des voies de signalisation moléculaire** caractéristiques des cellules tumorales, permettra de mieux prédire chez un patient donné le traitement médical le plus probablement efficace et développer de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique<sup>(33-38)</sup>. Actuellement, la caractérisation de k-ras permet d'évaluer la sensibilité aux inhibiteurs du R-EGF. L'addition d'autres marqueurs moléculaires devrait permettre une individualisation thérapeutique plus fine. D'autre part, les inhibiteurs de MEK semblent prometteurs chez les patients atteints d'un cancer colo-rectal avec mutation de k-ras, et donc insensibles aux inhibiteurs du rec-EGF<sup>(37)</sup>.

> **Passer de l'action sur la maladie à l'accompagnement du changement de l'habitus d'une personne**<sup>(39-46)</sup>

Une approche globale, holistique, agissant en profondeur sur le mode de vie est en essor. L'ouverture de l'action médicale au-delà de la cellule tumorale à son environnement cellulaire, et au-delà encore au mode de vie de la personne est une voie très prometteuse de traitement. Ainsi, une étude rétrospective chez des patients atteints de cancer colo-rectal de stade III a montré une relation nette entre une alimentation « occidentale » riche en graisses saturées, en sucres raffinés, hypercalorique, sur le risque de rechute et de décès par cancer colo-rectal<sup>(40)</sup>. Des facteurs diététiques ont été associés au risque de développer un cancer colique mais l'influence des facteurs diététiques sur l'évolution du cancer lui-même à été étudiée plus récemment. Une étude prospective observationnelle de 1009 patients atteints d'un cancer colique de stade III ont été inclus dans un essai randomisé testant l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante (CALGB 89803) entre avril

1999 et mai 2001<sup>(40)</sup>. Les patients mentionnaient leur type d'alimentation en remplissant un questionnaire réalisant un test semi-quantitatif, pendant la chimiothérapie et à nouveau 6 mois après la chimiothérapie. Deux profils de comportement alimentaire ont été distingués, l'un comportant des apports élevés en fruits et légumes, volaille et poisson (profil 1), l'autre caractérisé par des apports importants en viande, graisses, féculents raffinés, et desserts (profil 2). Durant un suivi de 5,3 mois, 324 patients ont rechuté et 223 en sont décédés. Le profil 2 appliqué après le diagnostic de cancer était associé à un risque accru de rechute et de décès par cancer du côlon. Le hazard ratio ajusté pour la survie sans maladie était de 3.25 (IC95%, 2.04-5.19; P <0,001) et était de

2,32 pour la survie globale (IC 95%, 1.36-3.96 ; P <0,001)<sup>(40)</sup>. De grandes études prospectives sont nécessaires pour démontrer par essai randomisé le bénéfice de l'accompagnement à une transformation profonde et durable du mode de vie alimentaire et de lutte contre la sédentarité sur la survie de ces patients. C'est un des objectifs du projet ARIANE à Cochin qui organise un accompagnement et un coaching par diététicienne et préparateur physique, pour faciliter ces changements. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1-Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010;375(9719):1030-47.
- 2-Goldwasser F, Cvitkovic E., and Hérait P. *New Combinations in colorectal cancer*. In: *Colorectal Cancer: a clinical guide to therapy* Eds: Bleiberg H, Kemeny N, Rougier P, and Wilke H. Martin Dunitz Publisher. Chap 52: 531-551 Edition 2002.
- 3-Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy*. *Lancet*. 1997;350(9079):681-6
- 4-Giacchetti S, Bjarnason G, Garufi C, et coll. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3562-9.
- 5-Tournigand C, André T, Achille E, et coll. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-37.
- 6-Wasserman E, Cuvier C, Lokiec F, et coll. Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1751-9.
- 7-Goldwasser F, Gross-Goupil M, et coll. Dose escalation of CPT-11 in combination with oxaliplatin using an every two weeks schedule: a phase I study in advanced gastrointestinal cancer patients. *Ann Oncol*. 2000;11(11):1463-70.
- 8-Ychou M, Viret F, Kramar A, et coll. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(2):195-201.
- 9-Gornet JM, Azoulay D, Lévi F, et coll. Dramatic tumor response of bulky liver metastases following treatment with CPT-11 and a chronomodulated 4-day infusion of 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin every 2 weeks in a colorectal cancer patient. *Anticancer Drugs*. 2000;11(4):263-8.
- 10-Goldwasser F. Les inhibiteurs de topoisomérase I. *Oncologie*. 2007;9:758-765.
- 11-Durand JP, Brezault C, Goldwasser F. Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine. *Anticancer Drugs*. 2003;14(6):423-5.
- 12-Durand JP, Alexandre J, Guillemin L, and Goldwasser F. Clinical activity of venlafaxine and topiramate against oxaliplatin-induced disabling permanent neuropathy. *Anti-Cancer Drugs*. 2005;16(5):587-591
- 13-Durand J-P, Deplanque G, Montheil V, et coll. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*, 2011, in press.
- 14-Goldwasser F Shimizu T., Jackman J., et coll. Correlations between S- and G2-phase arrest and the cytotoxicity of camptothecin in human colon carcinoma cells. *Cancer Res.*, 56:4430-4437, 1996.
- 15-Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et coll. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(4):337-45
- 16-Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, et coll. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5225-32.
- 17-Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et coll. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697-705.
- 18-Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et coll. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
- 19-Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50
- 20-Miller K, Wang M, Gralow J, et coll. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2666-76.
- 21-Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer. *Oncologist*. 2007;12(3):356-61
- 22-Allegria CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et coll. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):11-6.
- 23-Coriat R, Mir O, Chaussade S, Goldwasser F. Safety of 10min infusion of bevacizumab in combination with 5FU-based chemotherapy in non-selected metastatic colorectal cancer patients. *Dig Liver Dis*. 2011;43(3):248-9.
- 24-Mir O., Mouthon L., Alexandre J., et coll. Bevacizumab-induced cardiovascular events: a consequence of cholesterol emboli syndrome? *J Natl Cancer Inst*; 99 (1):85-86, 2007.
- 25-Loriot Y, Boudou-Rouquette P, Billemonet B, Ropert S, and F Goldwasser. Acute exacerbation of hemorrhagic rectocolitis during antiangiogenic therapy with sunitinib and sorafenib. *Ann Oncol*; 19(11):1975, 2008.

## RÉFÉRENCES - SUITE

- 26-Coriat R, Mir O, Leblanc S, Ropert S, Brezault C, Chaussade S, and F Goldwasser. Feasibility of anti-VEGF agent bevacizumab in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010.
- 27-Ropert S, Vignaux O, Mir O, and Goldwasser F. VEGF pathway inhibition by anticancer agent sunitinib and susceptibility to atherosclerosis plaque disruption. *Invest New Drugs.* 2010;
- 28-Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et coll. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1129-36.
- 29-Ozcan C, Wong SJ, Hari P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med.* 2006;354(9):980-2
- 30-Gornet JM, Savier E, Lokiec F, et coll. Exacerbation of oxaliplatin neurosensory toxicity following surgery. *Ann Oncol.* 2002;13(8):1315-8.
- 31-Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, et coll. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg.* 2010;251(3):454-60.
- 32-Cacheux W, Boisserie T, Staudacher L, et coll. Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1659-61.
- 33-Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et coll. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1757-65.
- 34-Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(1):98-9.
- 35-Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et coll. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):466-74.
- 36-De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et coll. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010; 11(8):753-62.
- 37-Yoon J, Koo KH, Choi KY. MEK1/2 inhibitors AS703026 and AZD6244 may be potential therapies for KRAS mutated colorectal cancer that is resistant to EGFR monoclonal antibody therapy. *Cancer Res.* 2011;71(2):445-53.
- 38-Tejpar S, Bertagnolli M, Bosman F, et coll. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. *Oncologist.* 2010;15(4):390-404.
- 39-Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(2):85-95.
- 40-Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et coll. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298(7):754-64.
- 41-Sellar CM, Courneya KS. Physical activity and gastrointestinal cancer survivorship. *Recent Results Cancer Res.* 2011;186:237-53.
- 42-Vrieling A, Kampman E. The role of body mass index, physical activity, and diet in colorectal cancer recurrence and survival: a review of the literature. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):471-90.
- 43-Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Colorectal cancer survivors' exercise experiences and preferences: qualitative findings from an exercise rehabilitation programme immediately after chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20(2):257-66.
- 44-Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS. Energetics in colorectal and prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(26):4066-73.
- 45-Aoi W, Naito Y, Takagi T, et coll. Regular exercise reduces colon tumorigenesis associated with suppression of iNOS. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 399(1):14-9.
- 46-Velthuis MJ, May AM, Koppejan-Rensenbrink RA, et coll. Physical Activity during Cancer Treatment (PACT) Study: design of a randomised clinical trial. *BMC Cancer.* 2010;10:272.

## Bulletin d'abonnement RéfleXions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

▶ Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :  
Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Les 150 premiers abonnés recevront gracieusement le livre "la relation médecin-malade en cancérologie", édition coordonnée par le Pr François Goldwasser

Bulletin à retourner à :  
JBH Santé,  
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS  
Une facture justificative vous sera adressée

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

Règlement :

- Chèque à l'ordre de JBH Santé  
 Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | Cryptogramme : | | | | |

Signature :

# Traitement chirurgical des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux

MAHAUT LECONTE, MIRCEA CHIRICA,  
OLIVIER OBERLIN, BERTRAND DOUSSET

Service de Chirurgie Digestive, Hépatobiliaire et Endocrinienne  
Université Paris-Descartes, hôpital Cochin (AP-HP), Hôpital Cochin, Paris

## résumé

La moitié des patients atteints de cancer colo-rectal développent des métastases hépatiques au cours de leur maladie. La résection chirurgicale des métastases représente le seul traitement curatif avec une survie prolongée chez plus de 50% des patients. Le but de la résection hépatique est l'exérèse complète des lésions avec une marge histologique négative tout en préservant suffisamment de parenchyme hépatique fonctionnel. Chez les patients porteurs d'une atteinte hépatique diffuse, l'ablation des métastases par radiofréquence peut être associée à la résection chirurgicale. L'utilisation de l'embolisation portale et des chimiothérapies néo-adjuvantes permettent également d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement curatif. Malgré ces progrès, 50 à 60% de patients récidivent après une résection complète des MHCCR. Le traitement chirurgical agressif des récidives et l'efficacité des chimiothérapies disponibles permettent la survie prolongée de ces patients. Le traitement moderne des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux ne s'envisage que dans le cadre d'une approche multidisciplinaire afin d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement à visée curative.

## mots-clés

Métastases hépatiques,  
Cancer colo-rectal,  
Chirurgie

## Introduction

En 2010, 40 000 nouveaux cas de cancer colo-rectal ont été diagnostiqués en France, responsables de 17 400 décès. On peut estimer que la moitié des patients atteints de cancer colo-rectal développent des métastases hépatiques au cours de leur maladie<sup>(1)</sup>. Elles sont synchrones dans 15 à 25% des cas<sup>(2)</sup> et métachrones dans 25 à 40% des cas<sup>(3)</sup>. Dans 30% des cas, le foie est l'unique site métastatique<sup>(4)</sup>.

La résection chirurgicale constitue le seul traitement à visée curative des métastases<sup>(5)</sup>. Les patients non traités ont une survie spontanée de 6 à 12 mois<sup>(6)</sup> et malgré l'efficacité des chimiothérapies récentes, éventuellement combinées à des biothérapies, la médiane de survie des patients traités par chimiothérapie exclusive est de 12 à 24 mois avec de rares cas de survie prolongée au-delà de 5 ans<sup>(7-12)</sup>. Ceci contraste avec des taux de survie bien meilleurs, atteignant 35 à 58% à 5 ans, après une chirurgie à visée curative<sup>(5,13)</sup>. La chirurgie des métastases hépatiques dans le cancer colo-rectal (MHCCR) doit donc toujours être envisagée et discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Dans la majorité des cas, elle s'intègre dans un programme thérapeutique incluant de la chimiothérapie néo et/ou adjuvante. L'association à d'autres techniques comme la radio-fréquence ou l'embolisation portale permet d'augmenter le nombre de patients candidats à la chirurgie.

## Evaluation des patients porteurs de métastases hépatiques

La chirurgie doit répondre au double objectif d'une exérèse microscopiquement complète R0 des métastases et d'une morbi-mortalité acceptable, inférieure à 30% et 5% respectivement. Une sélection adaptée des patients candidats à la chirurgie à la fois sur des critères généraux d'opérabilité et sur des critères anatomiques de résection hépatique permet d'obtenir des taux de survie à 5 ans élevés, compris entre 35 et 58%<sup>(5,13)</sup>.

## ■ Sélection des patients opérables

La mortalité de la chirurgie hépatique est passée de 20% pour les patients opérés avant 1980 à moins de 1% ces dernières années<sup>(14,15)</sup> en raison du perfectionnement des techniques chirurgicales, d'une amélioration de la prise en charge péri-opératoire et d'une meilleure sélection des patients. L'âge, longtemps après avoir été incriminé, ne semble pas aujourd'hui être corrélé à la morbi-mortalité de cette chirurgie<sup>(16,17)</sup>. En revanche, il a été montré que les patients ayant un score de l'American Society of Anesthesiology (ASA) > 1, porteurs de pathologies cardiaques, pulmonaires, rénales ou autres ont une morbidité multipliée par 2 et une mortalité multipliée par 3 comparativement aux patients classés ASA 1<sup>(15)</sup>. Ceci implique une évaluation rigoureuse de ces patients en pré-opératoire afin de contre-indiquer la chirurgie en cas de risque jugé trop élevé ou de diminuer ce risque par une prise en charge spécifique des co-morbidités et en adaptant le geste chirurgical.

## ■ Imagerie

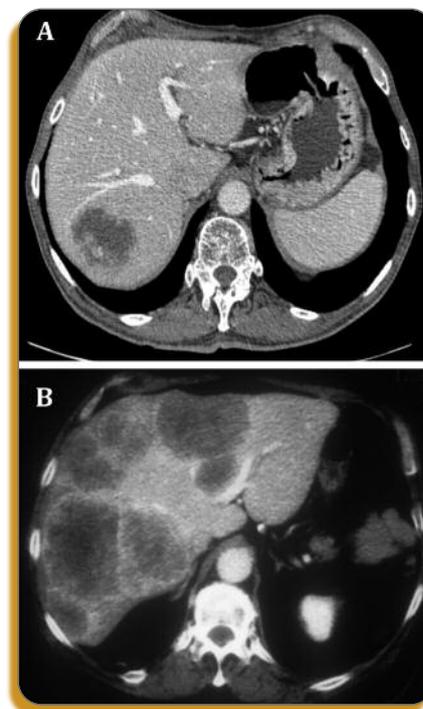
**Le scanner thoraco-abdomino-pelvien** hélicoïdal multibarrette constitue l'examen de référence pour le bilan des MHCCR. Il permet d'évaluer l'extension intra-hépatique de la maladie avec une sensibilité et une spécificité diagnostique de 80 à 90%<sup>(18)</sup> et de détecter la présence de métastases extra-hépatiques, en particulier pulmonaires. Il doit définir le nombre de métastases hépatiques, leur distribution dans le parenchyme et leur rapport avec les éléments vasculaires ou biliaires. **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)** permet une meilleure caractérisation de la nature des lésions observées, mais sa résolution spatiale reste inférieure aux scanners récents dans l'évaluation des rapports avec les structures vasculaires ou biliaires<sup>(19,20)</sup>. Le PET-scan peut lever un doute sur une lésion supra-centimétrique vue au scanner en évaluant son caractère hypermétabolique mais permet surtout d'éliminer des localisations métastatiques extra-hépatiques passées inaperçues en imagerie conventionnelle. Ainsi, une étude s'intéressant à la sélection des patients candidats à la chirurgie par le PET-scan montre un taux de survie globale de 58% pour les malades ayant eu un PET-scan pré-opératoire contre 30% pour ceux qui ne l'ont pas eu<sup>(21)</sup>.

## ■ Diagnostic de résecabilité

La notion de résecabilité des MHCCR repose sur la possibilité d'une exérèse à visée curative, c'est-à-dire R0. Le nombre de métastases intra-hépatiques<sup>(22)</sup>, l'existence d'une récurrence locale de la tumeur primitive<sup>(23)</sup> ou la présence de métastases extra-hépatiques résecables en particulier pulmonaires<sup>(24)</sup> ne sont pas des critères de non résecabilité. Au niveau hépatique, la résecabilité des lésions dépend uniquement de la quantité de parenchyme que l'on peut laisser en place après

résection complète des métastases. Elle doit être évaluée en pré-opératoire et doit permettre d'assurer des fonctions hépatiques suffisantes. En respectant cette condition, des hépatectomies majeures ( $\geq 5$  segments hépatiques) sont possibles avec une mortalité proche de zéro et permettent des survies prolongées<sup>(24)</sup>.

Le volume minimum de parenchyme hépatique devant être laissé en place après une hépatectomie dépend de la qualité du parenchyme. Lorsque le foie est sain, un volume de foie restant évalué à 20% du volume du foie total ou à 0,5% du poids corporel permet d'éviter une insuffisance hépatique post-opératoire grave du fait de la régénérescence hépatique attendue dans les jours suivant la chirurgie<sup>(25)</sup>. Lorsque le parenchyme hépatique est pathologique, le volume du foie restant prévisible doit être plus important. En cas de cirrhose Child B ou C, la résection hépatique est proscrite. En cas de cirrhose Child A, de fibrose hépatique F1 ou F2, de stéatose hépatique majeure, de stéato-hépatite non alcoolique (NASH) ou en cas d'hépatopathie post-chimiothérapie CASH (chimiotherapy associated stéato-hépatitis) ou SOS (sinusoïdal obstruction syndrome), le volume du foie restant après hépatectomie doit représenter au moins 40% du volume du foie total<sup>(26)</sup>. Lorsque le volume du foie restant prévisible est inférieur aux limites nécessaires à un fonctionnement hépatique suffisant, une embolisation sélective des pédicules portaux des segments secondairement réséqués peut être proposée<sup>(27)</sup>. L'embolisation portale entraîne une hypertrophie compensatrice du futur foie restant en 3 à 6 semaines. Cette technique permet de rendre certaines métastases résecables alors qu'elles ne l'étaient pas initialement<sup>(28)</sup>.



**Figure 1 :** Métastase hépatique unique du secteur postéro-latéral du foie droit résecable d'emblée (classe I) (A). Métastases multiples volumineuses et bilobaires potentiellement résecable (classe II) (B).

Les possibilités de résection hépatique définissent 3 classes de métastases. Les **métastases de classe I** résécables d'emblée, les **métastases de classe II**, potentiellement résécables, correspondant à des métastases multiples et/ou bilobaires résécables au prix d'une hépatectomie majeure ou complexe et les **métastases de classe III** non résécables (*Figure 1*).

## Principes de la chirurgie des MHCCR

### Voie d'abord

Les voies d'abord le plus souvent utilisées sont une laparotomie bi-sous-costale éventuellement associée à un refend médian ou une laparotomie médiane sus ombilicale éventuellement associée à un refend transverse droit. Malgré une faisabilité prouvée<sup>(29)</sup>, la laparoscopie reste confidentielle sans connaître le même essor que dans la chirurgie colo-rectale où elle s'est imposée comme la voie d'abord de référence<sup>(30)</sup>. En pratique courante, la laparoscopie est utilisée de façon sélectionnée pour les hépatectomies non anatomiques limitées ou les lobectomies hépatiques gauches (emportant les segments II et III)<sup>(29)</sup>.

### Evaluation per-opératoire de la résécabilité

L'exploration de la cavité abdominale avant tout geste chirurgical permet de s'assurer de l'absence de carcinose péritonéale localisée, d'adénopathies rétro-péritonéales ou pédiculaires hépatiques ou d'une récidive locale de la tumeur colique ou rectale initiale dont le diagnostic est difficile et parfois méconnu en pré-opératoire malgré le PET-scan. Il a été suggéré que cette évaluation initiale pouvait être réalisée par laparoscopie éventuellement associée à une échographie per-opératoire afin d'éviter les laparotomies inutiles<sup>(31)</sup>.

### Réséction anatomique ou limitée

Il n'y a pas de règle en terme de résection, qu'elle soit anatomique correspondant à une hépatectomie réglée ou non anatomique limitée à la lésion.

Le type de résection dépend plus de la localisation de la ou des métastases que de leur taille et de leur nombre. Une petite lésion mal placée, au contact d'un pédicule glissonien primaire, peut conduire à une hépatectomie réglée. Cependant, les réséctions anatomiques n'ont pas prouvé leur supériorité en termes de récidive et de survie<sup>(32-34)</sup>. Les réséctions limitées doivent donc être privilégiées lorsqu'elles sont possibles afin de permettre une épargne parenchymateuse et vasculaire hépatique qui sera précieuse pour établir une stratégie thérapeutique en cas de récidive<sup>(35)</sup>.

### Marge de résection

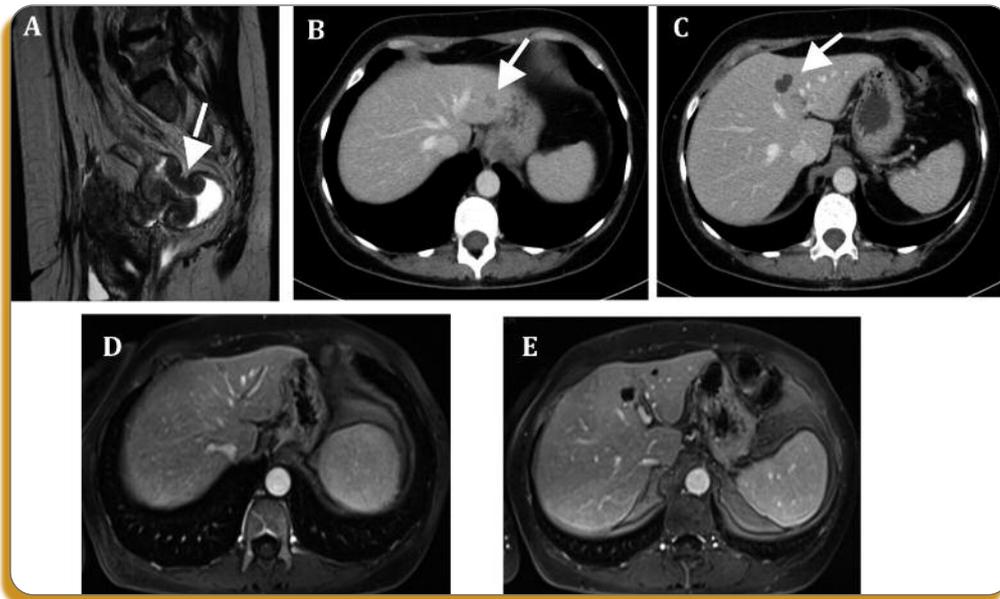
Le but de la chirurgie des MHCCR est d'obtenir une exérèse microscopiquement complète R0 des lésions. Plusieurs études ont montré que l'envahissement tumoral de la marge de résection (R1) augmentait le taux de récidive locale et diminuait la survie globale<sup>(36-38)</sup>. Une marge de sécurité d'au moins 1 cm était initialement préconisée<sup>(38-39)</sup>. Ce principe a été démenti par l'équipe de Kokudo et al.<sup>(40)</sup> montrant qu'une marge supérieure à 2 mm est suffisante pour réaliser l'exérèse de la quasi-totalité des micro-métastases du front tumoral et permet d'obtenir un taux de récidive locale inférieure à 5%. De plus, il a été montré que même si le taux de récidive locale était augmenté par une chirurgie R1, les chimiothérapies récentes permettaient d'obtenir une survie globale équivalente<sup>(41)</sup>. En conséquence, même si l'obtention d'une marge de sécurité suffisante doit faire partie des objectifs du traitement chirurgical, une marge prévisible inférieure à 1 cm sur l'imagerie pré-opératoire ne doit pas constituer une contre-indication opératoire.

### Métastases ganglionnaires pédiculaires

La présence de métastases ganglionnaires au niveau du pédicule hépatique est un facteur pronostic péjoratif majeur dans l'évolution des MHCCR. Il s'agit de métastases secondaires aux lésions hépatiques (« métastases de métastases »), témoignant de l'agressivité de la maladie<sup>(15)</sup>. La plupart des auteurs considèrent la présence de ces métastases ganglionnaires comme une contre-indication à la chirurgie en raison des taux de survie à 5 ans inférieurs à 5%<sup>(42)</sup>. Cependant, plusieurs études récentes sont moins catégoriques et rapportent des taux de survie avoisinant les 20% et plusieurs survivants à long terme grâce à l'utilisation des chimiothérapies récentes<sup>(43,44)</sup>. La présence de métastases ganglionnaires cœliaques ou inter-aortico-caves reste associée à un pronostic désastreux<sup>(43)</sup>.

### Notion de métastase manquante

La chimiothérapie, de plus en plus souvent utilisée avant la chirurgie des MHCCR pose le problème de la disparition radiologique des lésions et de leur caractère manquant au cours de l'exploration chirurgicale. Cet événement complique la stratégie chirurgicale dont le but est de réséquer la totalité des lésions sachant que leur disparition radiologique n'est pas synonyme de guérison<sup>(45)</sup>. En étudiant 38 malades présentant une réponse radiologique complète des MHCCR après CT, l'équipe de Benoist et al.<sup>(45)</sup>, a montré que sur l'ensemble de 66 métastases manquantes initiales un reliquat macroscopique ou microscopique était présent dans 83% de cas (*Figure 2*). L'abandon des sites initiaux des métastases manquantes confère donc un caractère relatif à une résection R0. La chirurgie doit être programmée chez les malades répondeurs dès qu'elle est réalisable afin d'éviter une résection au



**Figure 2 : Métastase manquante.** Patient porteur d'un adénocarcinome du moyen rectum  $usT_3N+$  (A) avec une métastase hépatique synchrone unique du segment II (B) et un kyste biliaire du segment IV (C). Un traitement néo-adjuvant associant de la chimiothérapie (6 cycles de FOLFOX-ERBITUX) et de la radiothérapie (5x5 Grays) a été réalisé. Le bilan de réévaluation a montré la disparition de la métastase du segment II (D,E). L'intervention a consisté en une proctectomie et une lobectomie gauche combinée par voie laparoscopique. L'analyse histologique des pièces opératoire a montré une tumeur rectale  $T_1N_0$  et une cicatrice fibreuse hépatique comportant quelques cellules tumorales viables.

moment de la reprogression de la maladie et de la réapparition des métastases « disparues ».

### Place de la radio-fréquence (RF)

La RF a démontré sa supériorité par rapport aux autres techniques de destruction tumorale comme la cryothérapie ou l'alcoolisation et reste actuellement la seule technique utilisée dans le traitement des MHCCR. Son principe repose sur l'utilisation de l'énergie thermique pour détruire les cellules tumorales. Les limites de la technique sont représentées par la taille (>3cm), le nombre (>3) et la localisation défavorable des métastases (dôme hépatique, voisinage de gros vaisseaux, voies biliaires...). Des nodules supérieurs à 4 cm peuvent néanmoins être détruits par applications multiples de l'électrode dans la tumeur.

Une méta-analyse montre que la radio-fréquence permet d'obtenir des résultats intéressants avec des taux de survie à 3 ans de 37 à 58%<sup>(46)</sup>. Cependant, une étude chirurgicale a montré que lorsqu'on opérait des malades avec le diagnostic pré-opératoire de métastase unique, l'imagerie passait à côté de métastases extra-hépatiques dans 16% des cas et d'autres localisations hépatiques dans 30% des cas<sup>(47)</sup>. Ceci constitue un argument en faveur de la chirurgie qui permet une exploration plus fine de la cavité abdominale à la recherche de localisations passées inaperçues au bilan initial. La RF ne doit pas être une alternative à la résection en cas de métastase résécable mais un possible complément permettant l'extension du traitement à visée curative<sup>(13,48)</sup>.

La RF peut être réalisée par voie percutanée, par laparoscopie ou par chirurgie ouverte. La RF par chirurgie ouverte est plus invasive mais ses résultats sont supérieurs car elle permet un

meilleur contrôle des facteurs limitants tels qu'une mauvaise localisation ou une taille tumorale importante<sup>(49,50)</sup>.

L'association d'une RF lors de l'hépatectomie est généralement bien tolérée et n'augmente pas la morbi-mortalité du geste<sup>(13,49)</sup>. Après radio-fréquence par voie chirurgicale, le taux de récurrence locale au niveau du site de RF est inférieur à 10%, le principal facteur de risque étant représenté par la taille de la métastase (récurrence évaluée à 50% lorsque la métastase est >5cm contre 4% si elle est < 3 cm)<sup>(50,51)</sup>.

## Situations spécifiques

### MHCCR synchrones résécables d'emblée

Dans le cas des MHCCR synchrones résécables d'emblée (classe I), se posent les questions de la place de la chimiothérapie et du moment où elle doit être réalisée par rapport à la chirurgie et de la stratégie chirurgicale concernant la tumeur primitive et les métastases hépatiques.

#### ▶▶▶▶ Chimiothérapie (CT)

Plusieurs études rétrospectives ont montré le bénéfice de la CT avant ou après chirurgie des MHCCR résécables<sup>(52,53)</sup>. L'avantage de la CT pré-opératoire est de permettre une sélection des patients candidats à la chirurgie.

Adam et al.<sup>(54)</sup>, rapportent une survie à 5 ans de 8% après résection en cas de progression tumorale lors de la CT pré-opératoire contre 37% en cas de réponse. Actuellement, la progression sous CT est une contre-indication à la résection pour la plupart des équipes. L'essai prospectif randomisé européen de l'EORTC est la première preuve de niveau A en

faveur d'une CT péri-opératoire pour métastases hépatiques résecables<sup>(55)</sup>. Cet essai compare la CT péri-opératoire par FOLFOX (6 cycles avant et 6 cycles après chirurgie) à la chirurgie seule. La survie sans progression à 3 ans (critère principal) est augmentée en valeur absolue de 9.2% (33.2% sans CT contre 42.4% avec CT ; HR 0.73, p=0.025) pour les malades ayant eu une CT péri-opératoire<sup>(55)</sup>. Il faut néanmoins noter que la morbidité opératoire est significativement plus élevée en cas de CT pré-opératoire et que seuls 63% des malades reçoivent la CT post-opératoire. Cette étude ne donne pas de réponse définitive pour des situations particulières, telles que les petites métastases uniques, résecables d'emblée. En effet il a été récemment montré que la CT pré-opératoire n'apportait aucun bénéfice aux patients ayant des métastases métachrones uniques inférieures à 5 cm<sup>(56)</sup>. La chimiothérapie adjuvante après résection est validée par consensus d'experts qu'elle encadre la chirurgie ou non<sup>(55,57,58)</sup>.

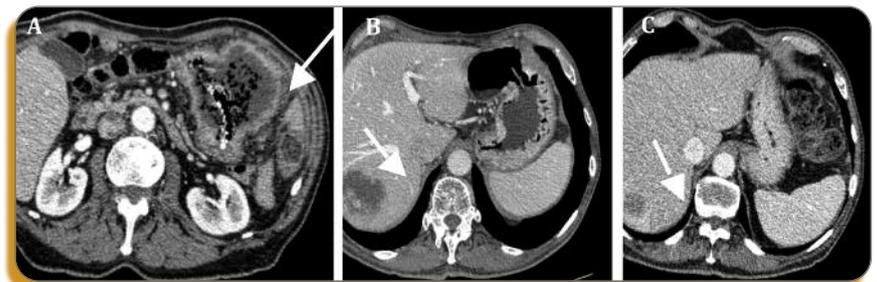
►►►►  
**Chirurgie combinée ou séquentielle**

La stratégie chirurgicale du traitement des MHCCR synchrones résecables d'emblée a évolué dans le temps. Il y a quelques années la plupart des auteurs recommandaient de réaliser l'hépatectomie 8 à 12 semaines après la résection de la tumeur primitive afin d'éviter l'augmentation de la morbidité en cumulant les risques des 2 procédures complexes<sup>(23,59)</sup>. Avec les progrès de l'anesthésie et des techniques chirurgicales, plusieurs études ont récemment montré que la résection simultanée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques donnent des résultats similaires en termes de morbi-mortalité opératoire et de durée d'hospitalisation que les stratégies séquentielles<sup>(60-62)</sup>. L'avantage principal de la résection combinée est la réalisation d'une seule intervention permettant la mise en route rapide du traitement adjuvant<sup>(62)</sup>. Cette stratégie doit cependant être conditionnée par une bonne sélection des malades et doit exclure les malades avec un risque opératoire élevé. En pratique, le choix d'une stratégie combinée ou séquentielle doit faire l'objet d'une réflexion au cas par cas dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Une résection séquentielle doit être privilégiée en cas de geste complexe à la fois sur la tumeur primitive et sur les métastases ou en cas de tumeur primitive compliquée

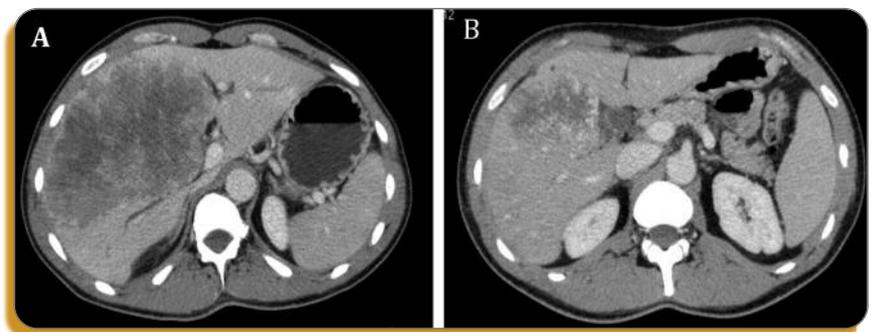
d'abcès ou d'occlusion nécessitant un traitement en urgence (**Figure 3**). En revanche, une hépatectomie simple (métastasectomie, lobectomie gauche) peut être associée à une résection colique difficile (amputation abdomino-périnéale). De même, une hépatectomie majeure peut être associée à une colectomie droite<sup>(48)</sup>. Un schéma thérapeutique séquentiel inversé faisant précéder la chirurgie des métastases à la chirurgie de la tumeur primitive a été proposé pour des MHCCR avancées<sup>(63)</sup>. Ce schéma dont le rationnel est la prévention de la progression de la maladie hépatique pendant le traitement de la tumeur primitive a déjà été appliqué avec succès chez 20 malades mais nécessite d'être validé avant de rentrer dans la pratique courante.

■ **MHCCR synchrones potentiellement résecables**

Dans le cas des MHCCR synchrones potentiellement résecables (classe II), la problématique principale est de définir une stratégie thérapeutique permettant de rendre les métastases résecables. Plusieurs moyens reposant sur une stratégie chirurgicale en deux temps, la chimiothérapie, l'embolisation portale et la radio-fréquence peuvent être combinés.



**Figure 3 : Chirurgie séquentielle.** Patient porteur d'une tumeur abcédée du côlon gauche (A) avec une métastase hépatique synchrone unique du secteur postéro-latéral du foie droit (B). Il a été opéré de la tumeur primitive en urgence. La chirurgie a été suivie de 6 cycles de FOLFOX à l'origine d'une réponse hépatique (C). Une hépatectomie droite a été réalisée dans un second temps.



**Figure 4 : Métastase hépatique unique très volumineuse du foie droit infiltrant le segment IV (A). Réponse objective obtenue après 6 cures de FOLFOX-ERBITUX (B) rendant la résection hépatique possible.**

Lorsque la masse tumorale est importante et/ou lorsqu'il existe une distribution bilobaire des métastases hépatiques la clearance tumorale complète du foie ne peut pas toujours être réalisée au cours de la première hépatectomie.

Une hépatectomie en deux temps doit alors être envisagée. La stratégie la plus habituelle consiste en un nettoyage tumoral complet du foie gauche par résections tumorales multiples éventuellement associées à la destruction par radio-fréquence des nodules irrésécables, suivi 4 à 8 semaines plus tard d'une hépatectomie droite étendue selon nécessité au segment 4 hépatique<sup>(13,64,65)</sup>. L'hypertrophie du futur foie restant peut être favorisée si nécessaire par une ligature de la branche droite de la veine porte lors de la première intervention ou par son embolisation par voie percutanée. Une diminution du volume tumoral par une chimiothérapie pré-opératoire ainsi qu'une chimiothérapie d'intervalle entre les deux hépatectomies favorisent le succès d'une telle stratégie. 15 à 20% des patients considérées initialement irrésécables sont rendus résécables grâce à la CT (**Figure 4**). Dans cette situation la survie à 5 ans après chirurgie est supérieure à 30%. Dans l'expérience de l'hôpital Paul Brousse, la survie à 5 ans en intention de traiter des 59 malades traités par une hépatectomie en deux temps était de 31%<sup>(64)</sup>.

### ■ Hépatectomies itératives

Après la résection des MHCCR, une récurrence s'observe dans 50 à 60% des cas dont 30% uniquement en intra-hépatique<sup>(67,68)</sup>. Chez ces patients une seconde hépatectomie doit être envisagée en respectant les mêmes critères de résécabilité et les mêmes règles carcinologiques que lors de la première. Le taux de survie obtenu après hépatectomie itérative est de 20 à 35% à 5 ans avec une morbi-mortalité comparable à celle de la première résection<sup>(68)</sup>. Des troisièmes et quatrièmes hépatectomies ont été rapportées de façon anecdotique dans la littérature chez des patients sélectionnés, avec des résultats similaires<sup>(69)</sup>. De façon générale il est important d'avoir à l'esprit la possibilité d'une résection itérative lors de la première hépatectomie pour MHCCR.

### ■ Métastases extra-hépatiques

La présence de métastases extra-hépatiques a longtemps été considérée comme une contre-indication à la résection des MHCCR<sup>(4,70)</sup>. L'amélioration des suites opératoires des hépatectomies et l'utilisation de chimiothérapies de plus en plus efficaces ont encouragé certaines équipes à reconsidérer ce dogme. Elias et al.<sup>(71)</sup>, rapportent une survie à 5 ans de 29% après résection combinée de MHCCR et de lésions extra-hépatiques (carcinose péritonéale, métastases de ganglions pédiculaires hépatiques et retro-péritonéaux, métastases pulmonaires). Il est actuellement admis que la présence d'une

carcinose péritonéale ou de sites métastatiques multiples sont des facteurs de mauvais pronostic alors que la présence des métastases pulmonaires isolées permet des survies à 5 ans de l'ordre de 22 à 48% après résection complète de la maladie hépatique et pulmonaire<sup>(72)</sup>. Les résultats de la « deuxième pneumectomie » pour récurrence pulmonaire sont similaires à ceux de la « deuxième hépatectomie » pour récurrence intra-hépatique avec des taux de survie avoisinant 40%<sup>(73)</sup>.

## ■ Résultats de la chirurgie des MHCCR

### ■ Morbi-mortalité péri-opératoire

La mortalité opératoire des résections hépatiques pour MHCCR est inférieure à 1% dans la majorité des séries récentes<sup>(24,36,70)</sup>. Pour les hépatectomies majeures, elle reste inférieure à 5% dans les centres spécialisés<sup>(24,36)</sup>. La morbidité de cette chirurgie a largement diminué ces dernières années atteignant actuellement 20% grâce à une meilleure sélection des malades, aux progrès de techniques chirurgicales<sup>(74)</sup> et à une meilleure prise en charge péri-opératoire anesthésique et réanimatoire. Elle est principalement marquée par les fistules biliaires, les abcès intra-abdominaux, l'insuffisance hépatique, et les complications pulmonaires (épanchements pleuraux, pneumopathies).

### ■ Résultats à long terme

Les grandes séries rapportant l'expérience des années 60 à 90 font état de taux de survies à 5 ans de 33 à 36% pour des patients opérés à visée curative<sup>(3,5)</sup>. Quatre séries plus récentes uni ou multicentriques, incluant un grand nombre de patients pris en charge depuis les années 90 sont concordantes et montrent un taux de survie à 5 ans de 58%<sup>(13,36,37,75)</sup> après résection complète des métastases hépatiques. Cette amélioration de la survie globale repose en grande partie sur les progrès des CT adjuvants.

Avec un taux de survie à 5 ans qui varie de 30% jusqu'à 76% chez des patients sélectionnés, la possibilité de guérison commence à s'entrevoir chez de patients atteints de MHCCR même aux stades avancés. Un travail récent a permis de définir à 10 ans le délai au-delà duquel les survivants peuvent être considérés guéris<sup>(76)</sup>. Dans cette série de 612 patients opérés avant l'ère de la CT moderne, avec un suivi supérieur à 10 ans, un seul des 102 survivants à 10 ans est décédé suite à son cancer alors que 34% des survivants à 5 ans succombaient à leur tumeur. Une guérison définie comme la survie sans récurrence à 5 ans a été rapporté par Adam et al.<sup>(77)</sup> chez 16% des 184 patients après chirurgie des MHCCR rendues résécables par la chimiothérapie.

## Conclusion

La résection hépatique est actuellement le seul traitement à visée curative des MHCCR. Les progrès de l'imagerie permettent la détection de petites lésions métastatiques et une meilleure sélection des patients pour la chirurgie. L'amélioration des techniques chirurgicales a diminué la morbidité et la mortalité des hépatectomies pour MHCCR. Le développement de chimiothérapie, les possibilités de radio-fréquence et d'em-

bolisation portale et le développement des stratégies séquentielles augmente le nombre de patients porteurs de MHCCR candidats à un traitement curatif. L'utilisation systématique de la CT péri-opératoire et le traitement agressif des récidives permettent une survie prolongée, voire la guérison de certains patients. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Steele G, Jr., Ravikumara TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Biologic perspective. Ann Surg* 1989; 210(2):127-38.
2. Blumgart LH, Allison DJ. Resection and embolization in the management of secondary hepatic tumors. *World J Surg* 1982; 6(1):32-45.
3. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19(1):59-71.
4. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110(1):13-29.
5. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230(3):309-18; discussion 318-21.
6. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969; 23(1):198-202.
7. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000; 343(13):905-14.
8. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355(9209):1041-7.
9. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(16):2938-47.
10. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(1):23-30.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2335-42.
12. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22(7):1201-8.
13. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239(6):818-25; discussion 825-7.
14. Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP, Jr. Major hepatic resection. A 25-year experience. *Ann Surg* 1983; 197(4):375-88.
15. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191(1):38-46.
16. Mentha G, Huber O, Robert J, et al. Elective hepatic resection in the elderly. *Br J Surg* 1992; 79(6):557-9.
17. Adam R, Frilling A, Elias D, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg* 2010; 97(3):366-76.
18. Kamel IR, Choti MA, Horton KM, et al. Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization. *Radiology* 2003; 227(3):752-7.
19. Sica GT, Ji H, Ros PR. CT and MR imaging of hepatic metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(3):691-8.
20. Kondo H, Kanematsu M, Hoshi H, et al. Preoperative detection of malignant hepatic tumors: comparison of combined methods of MR imaging with combined methods of CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(4):947-54.
21. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240(3):438-47; discussion 447-50.
22. Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(9):643-50.
23. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1997; 63(7):605-10.
24. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004; 239(5):722-30; discussion 730-2.
25. Truant S, Oberlin O, Sergeant G, et al. Remnant liver volume to body weight ratio > or = 0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg* 2007; 204(1):22-33.
26. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231(4):480-6.
27. Imamura H, Shimada R, Kubota M, et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 1999; 29(4):1099-105.
28. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, et al. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004; 135(4):404-10.
29. Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, et al. Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes. *Ann Surg* 2009; 250(5):842-8.
30. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(20):2050-9.
31. Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J, et al. A clinical scoring system predicts the yield of diagnostic laparoscopy in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Cancer* 2001; 91(6):1121-8.
32. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, Curley SA, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10(1):86-94.
33. Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol* 2009; 16(2):379-84.
34. Kokudo N, Tada K, Seki M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2001; 181(2):153-9.
35. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008; 248(4):626-37.

## RÉFÉRENCES

36. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235(6):759-66.
37. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241(5):715-22, discussion 722-4.
38. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986; 73(9):727-31.
39. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Jr., et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227(4):566-71.
40. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002; 137(7):833-40.
41. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008; 248(4):626-37.
42. Jaeck D, Oussoultzoglou E. Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(12):3297-8.
43. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008; 26(22):3672-80.
44. Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F, et al. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. *Ann Surg* 2009; 249(6):879-86.
45. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24(24):3939-45.
46. McKay A, Dixon E, Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases *Br J Surg*. 2006 Oct;93(10):1192-201. Review.
47. Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation). Elias D, Sideris L, Pocard M, de Baere T, Dromain C, Lassau N, Lasser P. *Ann Surg Oncol*. 2005 Apr;12(4):298-302. Epub 2005 Mar 14.
48. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(8):1057-77.
49. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(9):1059-69.
50. Mulier S, Ni Y, Jamart J, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005; 242(2):158-71.
51. Curley SA, Izzo F, Abdalla E, et al. Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23(1-2):165-82.
52. Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003; 90(8):963-9.
53. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(1):109-15; discussion 116-7.
54. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240(6):1052-61; discussion 1061-4.
55. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9617):1007-16.
56. Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is Perioperative Chemotherapy Useful for Solitary, Metachronous, Colorectal Liver Metastases? *Ann Surg* 2010; 252(5):774-787.
57. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):4976-82.
58. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
59. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77(7):1254-62.
60. Elias D, Detroz B, Lasser P, et al. Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe? *Am J Surg* 1995; 169(2):254-60.
61. Chua HK, Sondenaa K, Tsiotas GG, et al. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(8):1310-6.
62. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197(2):233-41; discussion 241-2.
63. Mentha G, Majno PE, Andres A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006; 93(7):872-8.
64. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232(6):777-85.
65. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008; 248(6):994-1005.
66. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240(4):644-57; discussion 657-8.
67. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg* 1987; 11(4):541-7.
68. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225(1):51-60; discussion 60-2.
69. Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238(6):871-83; discussion 883-4.
70. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):938-46.
71. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, et al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90(5):567-74.
72. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(1):238-44.
73. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, et al. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg* 2010; 251(5):902-9.
74. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138(11):1198-206; discussion 1206.
75. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240(3):438-47; discussion 447-50.
76. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25(29):4575-80.
77. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009; 27(11):1829-35.

# Place de la laparoscopie dans le traitement du cancer colo-rectal

MAHAUT LECONTE, RICHARD DOUARD,  
BERTRAND DOUSSET

Université Paris-Descartes, hôpital Cochin (AP-HP), service de Chirurgie Digestive, Hépatobiliaire et Endocrinienne, Hôpital Cochin, Paris

## points essentiels

- La laparoscopie présente de nombreux avantages concernant la **qualité des suites opératoires** : diminution des douleurs pariétales, de la morbidité pulmonaire, de l'iléus post-opératoire, durée d'hospitalisation plus courte, une diminution du temps d'arrêt de travail et une meilleure qualité de vie.

- Les résultats carcinologiques du traitement chirurgical du **cancer colique** par laparoscopie sont comparables à ceux obtenus par laparotomie.

La laparoscopie est la voie d'abord de référence pour la chirurgie du cancer colique sauf pour les tumeurs localement avancées, perforées ou en occlusion.

- Pour le **cancer du rectum**, la laparoscopie n'est pas totalement validée et doit être limitée aux centres experts.

## mots-clés

Laparoscopie  
Cancer colo-rectal

Le premier cas de chirurgie colo-rectale laparoscopique a été rapporté en 1991<sup>(1)</sup>. Cette voie d'abord s'est rapidement répandue dans la pratique clinique pour des pathologies bénignes ou malignes sans que son équivalence ou un éventuel bénéfice par rapport à la laparotomie n'ait été démontré. Comme cela a été montré dans d'autres indications, la chirurgie du cancer colo-rectal a bénéficié des avantages à court terme de la laparoscopie portant sur la qualité des suites opératoires. Cependant, seules la qualité carcinologique de l'exérèse et l'évaluation du taux de récurrence et de la survie peuvent permettre de la valider de cette voie d'abord pour la chirurgie du cancer colo-rectal.

Plusieurs articles publiés au début des années 90 ont rapporté des cas de greffes métastatiques sur les orifices de trocart<sup>(5,6)</sup>. Le non-respect des règles carcinologiques a été évoqué comme pouvant être à l'origine de ces greffes pariétales ainsi que le pneumopéritoine comme facteur de risque de dissémination. Ces éléments ont fait craindre que la laparoscopie ne soit pas adaptée au traitement à visée curative du cancer colo-rectal. Depuis, plusieurs études ont montré l'équivalence des deux voies d'abord pour la chirurgie du cancer colique en termes de récurrence et de survie et cette validation est en cours pour le cancer du rectum. Ce travail permet de clarifier la place actuelle de la chirurgie laparoscopique à visée curative dans la prise en charge des cancers colo-rectaux.

## Bénéfices non carcinologiques de la laparoscopie dans la chirurgie colo-rectale

Les avantages à court terme de la laparoscopie portent sur la qualité des suites opératoires. Ils incluent la diminution des douleurs pariétales, de la morbidité pulmonaire, de l'iléus post-opératoire ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus courte, une diminution du temps d'arrêt de travail et une meilleure qualité de vie dans le mois suivant la chirurgie<sup>(7)</sup>. A long terme, les bénéfices attendus concernent la survenue de complications pariétales telles que les éviscérations, ainsi que la survenue d'occlusions sur bride. En effet, après laparotomie, le taux d'éviscération est de l'ordre de 20% et un tiers des patients sont ré-hospitalisés pour une occlusion sur bride<sup>(8,9)</sup> avec une réintervention dans 5% des cas<sup>(9)</sup>. Il est cependant difficile d'évaluer ces complications et les études qui en font état sont rares<sup>(10)</sup>.

## Cancers coliques



### Critères oncologiques de qualité d'exérèse

Les critères de qualité d'exérèse du cancer colique reposent sur des marges de sécurité de 5 cm de part et d'autre de la tumeur au minimum (10 cm en cas de tumeur infiltrante si c'est possible, sans risque chirurgical supplémentaire, selon les recommandations de la *Société Française de Chirurgie digestive* de 2009) et un curage ganglionnaire mésentérique inférieur comportant au moins 12 ganglions.



### Comparaison de la laparoscopie et de la laparotomie sur des critères oncologiques

Les premiers essais randomisés s'intéressant aux résultats carcinologiques de la chirurgie colo-rectale ont été publiés peu avant 2000 (Milsom). Les principaux ont fait l'objet de deux méta-analyses, l'une de Bonjer et al. publiée en 2007 (ref) et l'autre de la Cochrane Database publiée en 2008<sup>(10)</sup>. L'ensemble de ces essais sont représentés dans le **tableau 1**. Pour les études faisant état des marges carcinologiques elles étaient toutes négatives (Milsom, Zhou, Braga) sauf dans l'étude COLOR (Veldkamp) où le taux de marges positives était très faible et comparable pour les deux voies d'abord. Le nombre de ganglions examinés était équivalent pour les deux voies d'abord dans la plupart des essais (Lacy, leung, brage, vedkamp, liang guillou/jayne) sauf dans un, le plus ancien, où le nombre de ganglions examinés était significativement plus important dans le groupe laparotomie. Dans les deux méta-analyses, les taux de récurrence locale ou métastatique ainsi que la survie globale et sans récurrence étaient équivalents pour les deux voies d'abord (**Figure 1**)<sup>(2)</sup>.

Les données de ces essais permettent de conclure à l'équivalence oncologique de la laparoscopie et de la laparotomie pour la chirurgie du cancer du côlon.



### Durée opératoire

Toutes les études randomisées rapportent des temps opératoires supérieurs pour la laparoscopie.



### Conversion

Les taux de conversion de la laparoscopie en laparotomie sont très variables d'une équipe à l'autre et dépendent du volume opératoire. Ils atteignent 24% dans les centres à petit volume et sont inférieurs à 10% dans les centres experts<sup>(17)</sup>. Les causes les plus fréquentes de conversion sont la présence d'adhérences, une tumeur fixée envahissant les structures de voisinage, une tumeur volumineuse, le non repérage de la tumeur, des difficultés d'exposition ou une hémorragie (veldkamp 2005).

## Cancer du rectum



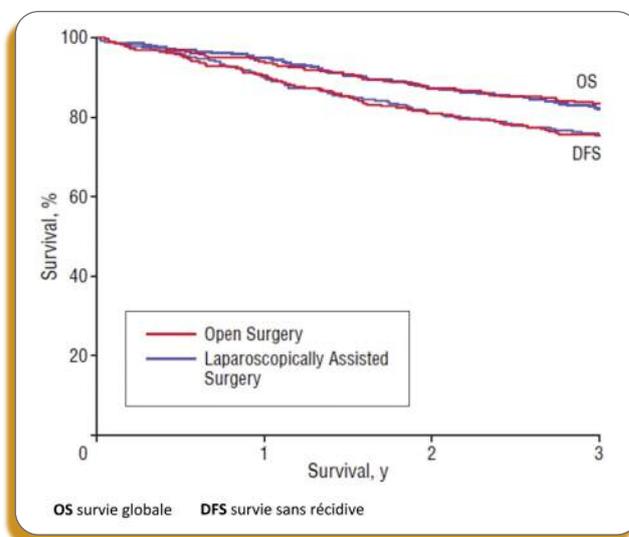
### Critères oncologiques de qualité d'exérèse

Les critères de qualité d'exérèse reposent sur l'exérèse totale du mésorectum qui conditionne le risque de récurrence locale. La marge distale de sécurité doit comporter 5 cm de mésorectum sous la tumeur et 2 cm de paroi rectale. Si la tumeur est bas située, à moins de 5 cm du sphincter anal, la marge peut être diminuée jusqu'à 1 cm par rapport au sphincter anal pour permettre sa conservation<sup>(18)</sup>. En-deçà, une amputation abdomino-périnéale est indiquée. La marge circonférentielle de sécurité doit être supérieure à 1 mm. Du fait de sa localisation pelvienne et de ses rapports anatomiques, l'exérèse d'un cancer du rectum expose à des difficultés techniques spécifiques. Le bénéfice attendu de la laparoscopie dans cette indication est une diminution de la morbidité opératoire grâce à une dissection plus fine permise par un meilleur accès et une meilleure vision du pelvis. Latéralement, la dissection doit respecter les nerfs hypogastriques inférieurs et ses rameaux collatéraux qui constituent les plexus pelviens latéraux afin de préserver la fonction mictionnelle. En avant, la difficulté existe surtout chez l'homme puisqu'il faut classiquement passer en avant de l'aponévrose de Denonvilliers (au moins pour les tumeurs antérieures) ce qui expose les nerfs érecteurs à la partie antérolatérale du mésorectum.



### Comparaison de la laparoscopie et de la laparotomie sur des critères oncologiques

Un essai randomisé (CLASSIC trial) rapportant un taux de conversion élevé de 34%, une sur-morbidité opératoire (59%) et des marges de résection envahies dans plus de 10% des



**Figure 1 :** Survie globale et sans récurrence du cancer du côlon opéré par laparoscopie (bleu) et par laparotomie (rouge) (2)

Etude	n	Localisation tumeur	Temps opératoire (min)		Conversion	Morbidity		Ganglions (n)		Marge +	Suivi (mois)	Récidive locale		Survie (%)	
			L	C		L	C	L	C			L	C	L	C
Milsons <i>et al.</i>	1998	Colon et rectum	200 <sup>a</sup>	vs 125 <sup>b</sup> (s)	-	15	vs 15% (NS)	19 <sup>b</sup>	vs 25 <sup>b</sup> (s)	0	19 <sup>b</sup>	0/55	vs 2/54	93	vs 92%(NS)
Curet <i>et al.</i>	2000	Colon			NS					59 <sup>a</sup>		0		NS	
Lacy <i>et al.</i>	2002	Colon	142 <sup>a</sup>	vs 118 <sup>b</sup> (s)	11%	12 <sup>a</sup>	vs 31 <sup>a</sup> (s)	11 <sup>a</sup>	vs 12 <sup>a</sup> (NS)	-	43 <sup>b</sup>	17	vs 27% (NS)	82	vs 74%(NS)
Barcelona trial	2002	Colon	148 <sup>a</sup>	vs 101 <sup>a</sup> (s)	15%	5	vs 6% (NS)	-	-	-	30 <sup>a</sup>	-	-	-	-
Winslow <i>et al.</i>	2002	Colon et rectum			12%						12			65%	
Quah <i>et al.</i>	2003	Moyen/Bas rectum	228 <sup>a</sup>	vs 284 <sup>a</sup> (s)	0	15	vs 27% (NS)	6 <sup>a</sup>	vs 12 <sup>a</sup> (s)	-	47 <sup>a</sup>	0/13	vs 2/15	-	-
Araujo <i>et al.</i>	2004	Colon	NS		45%	NS		NS		0	35 <sup>b</sup>	NS		-	-
Kaiser <i>et al.</i>	2004	Colon	NS		23%	NS		11 <sup>a</sup>	vs 12 <sup>a</sup> (s)	-	51 <sup>b</sup>	-		NS	
Leung <i>et al.</i>	2004	Sigmoïde et rectum	190 <sup>a</sup>	vs 144 <sup>a</sup> (s)	-	21	vs 20% (NS)	-	-	-	53 <sup>b</sup>	18	vs 20%(NS)	83	vs 80%(NS)
COST trial	2004	Colon	150 <sup>b</sup>	vs 95 <sup>b</sup> (s)	-	6	vs 12% (s)	-	-	0	1-16 <sup>c</sup>	0/82	vs 3/89	-	-
Zhou <i>et al.</i>	2004	Bas rectum	120 <sup>b</sup>	vs 106 <sup>b</sup> (NS)	-	18	vs 36% (s)	13 <sup>a</sup>	vs 14 <sup>a</sup> (NS)	0	36 <sup>b</sup>	7	vs 9%	NS	
Braga <i>et al.</i>	2005	Colon et rectum	145 <sup>b</sup>	vs 115 <sup>b</sup> (s)	17%	21	vs 20% (NS)	10 <sup>b</sup>	vs 10 <sup>b</sup> (NS)	Circonf. (NS) 1.7 vs 1.4%	53 <sup>b</sup>	26/534	vs 26/542	82	vs 84% P=0.45
Veldkamp <i>et al.</i>	2005	Colon	224 <sup>a</sup>	vs 184 <sup>a</sup> (s)	2.7%	15	vs 22% (NS)	15.6 <sup>a</sup>	vs 16 <sup>a</sup> (NS)	Longit. (NS) 0 vs 0.3%					
COLOR trial	2009	Colon	180 <sup>b</sup>	vs 135 <sup>b</sup>	34%	59	vs 50%	12 <sup>b</sup>	vs 13.5 <sup>b</sup> (NS)	16 vs 14%	36 <sup>b</sup>	10	vs 9.7%	66	vs 68%(NS)
Liang <i>et al.</i>	2007	Colon gauche	224 <sup>a</sup>	vs 184 <sup>a</sup> (s)	2.7%	7	vs 8%	15.6 <sup>a</sup>	vs 16 <sup>a</sup> (NS)	Longit. (NS) 0.2 vs 0.4%	40 <sup>b</sup>	17	vs 22% (NS)	-	-
Guillou <i>et al.</i>	2005	Colon			25%	26	vs 27%			7 vs 5%		7	vs 6%		
Jayne <i>et al.</i>	2007	Rectum			34%	59	vs 50%			16 vs 14%					
CLASSIC trial	2007	Rectum			34%	7	vs 8%			10 vs 9.7%					
Kang <i>et al.</i>	2010	Moyen/Bas rectum	244 <sup>a</sup>	vs 197 <sup>a</sup> (s)	1.2%	21	vs 23% (NS)	18 <sup>b</sup>	vs 17 <sup>b</sup> (NS)	Circonf. (NS) 3 vs 4%	3	-		-	-
COREAN trial	2010	Moyen/Bas rectum	244 <sup>a</sup>	vs 197 <sup>a</sup> (s)	1.2%	21	vs 23% (NS)	18 <sup>b</sup>	vs 17 <sup>b</sup> (NS)	Circonf. (NS) 3 vs 4%	3	-		-	-

<sup>a</sup> Moyenne ; <sup>b</sup> Médiane ; <sup>c</sup> Extrêmes ; L vs C Chirurgie laparoscopique versus Chirurgie Conventionnelle ; S Différence significative ; NS Différence non significative ; Circonf. Circonférentielle ; Longit. Longitudinale

Tableau 1 : Principales études prospectives randomisées comparant la laparoscopie à la laparotomie dans le cancer colo-rectal

cas<sup>(4)</sup> souligne les difficultés techniques propres à la chirurgie laparoscopique du rectum. Cette étude montre par ailleurs que la morbi-mortalité est supérieure dans le groupe des patients convertis en laparotomie après échec de la laparoscopie. Cependant, les résultats à 3 ans de cette même série sont encourageants puisque les taux de récurrence locale et la survie sont comparables à la laparotomie (*Figure 2*) avec une meilleure qualité de vie<sup>(13)</sup>.

Les essais randomisés portant spécifiquement sur le cancer du rectum sont peu nombreux (Araujo, Zhou, kang) (*Tableau 1*). Le plus récent et le plus solide statistiquement (COREAN trial) rapporte une qualité d'exérèse oncologique équivalente avec un nombre de ganglions examinés et des marges positives comparables sans sur-morbidité liée à la laparoscopie. Les résultats de cette étude en termes de récurrence locale et de survie sont en attente. Deux méta-analyses confirment les avantages à court terme de la laparoscopie dans la chirurgie du cancer du rectum avec une qualité d'exérèse comparable à la laparotomie mais une durée opératoire majorée et un surcoût<sup>(3,19)</sup>.

▶▶▶▶

#### Durée opératoire

Toutes les études randomisées rapportent des temps opératoires supérieurs pour la laparoscopie hormis une étude qui est à la limite de la significativité (Zhou).

▶▶▶▶

#### Conversion

Toutes les tumeurs et tous les patients ne peuvent bénéficier de la laparoscopie. Plusieurs études ont identifié que le volume de la tumeur et son siège (niveau par rapport au

sphincter anal) influençaient le risque de conversion<sup>(20,21)</sup>. Un volumineux cancer du moyen rectum est une mauvaise configuration chirurgicale en raison des difficultés de dissection attendues d'une part, et de section de la pièce sous la tumeur d'autre part. Il en est de même pour les tumeurs fixées qui impliquent d'emblée une conversion en laparotomie. La morphologie du patient est également un facteur déterminant. Il a été démontré qu'un index de masse corporelle élevé était moins favorable à la laparoscopie<sup>(22)</sup> lorsque celui-ci était lié à une obésité viscérale. Celle-ci expose en effet à des difficultés techniques<sup>(23)</sup> à l'inverse de l'obésité superficielle. Par conséquent, du fait d'une anatomie pelvienne moins favorable et d'une obésité de type « viscérale » plus fréquente, le sexe masculin constitue un facteur de risque d'échec de la laparoscopie dans le cancer du rectum<sup>(20)</sup>. Les taux de conversion rapportés dans la littérature sont très variables allant de 1.2% (COREAN trial) à 34% (CLASSIC trial).

## Conclusion

La chirurgie du cancer du côlon et la chirurgie du cancer du rectum doivent être considérées indépendamment pour des raisons anatomiques mais également d'histoire naturelle de la maladie. La supériorité de la laparoscopie pour les suites opératoires et son équivalence à la laparotomie pour les résultats carcinologiques font de cette voie d'abord la référence pour la chirurgie du cancer du côlon. La laparotomie garde néanmoins une place pour les tumeurs localement avancées envahissant la paroi ou les organes de voisinage (duodénum, grêle), les tumeurs perforées et les tumeurs en occlusion. Malgré des résultats oncologiques encourageants, les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour recommander la laparoscopie dans tous les cancers du rectum. Les meilleures indications sont représentées par les tumeurs mobiles du haut rectum et du bas rectum. Les volumineuses tumeurs ou les tumeurs fixées, en particulier chez l'homme, doivent faire renoncer à la laparoscopie. Dans tous les cas, cette voie d'abord ne remet pas en cause la stratégie oncologique médico-chirurgicale de prise en charge des cancers colo-rectaux et en particulier les indications de traitement néo-adjuvant dans le cancer du rectum. Elle ne remet pas non plus en cause la protection des anastomoses infra-péritonéales ni la possibilité d'une fermeture précoce<sup>(24)</sup>. ■

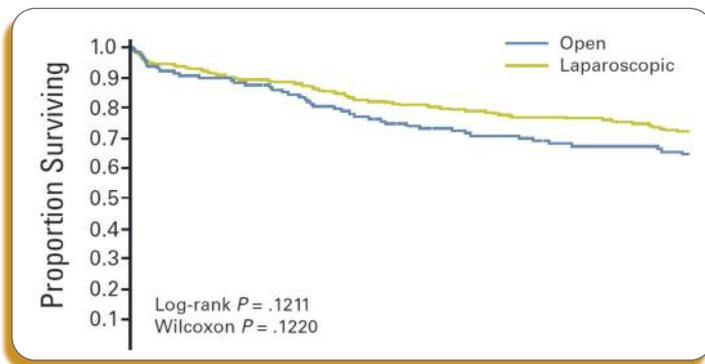


Figure 2 : Survie globale du cancer du rectum opéré par laparoscopie (jaune) et par laparotomie (bleu) (13)

Conflits d'intérêts : aucun

Références en page 26

# Enjeux psychiques et culturels de la proposition d'inclusion dans un essai clinique en cancérologie

AUORE IMBERT - Psychologue clinicienne, Service de psychologie clinique et psychiatrie de liaison, Hôpital Européen G. Pompidou

HÉLÈNE DE LA MÉNARDIÈRE - Psychologue clinicienne, Unité d'oncologie médicale, Hôpital Cochin

**E**n oncologie, le développement de nouvelles thérapeutiques est indispensable. En ce sens, la participation des malades à des essais cliniques est une contribution essentielle. Se voir proposer un protocole de recherche n'est jamais anodin pour le malade qui réagit différemment selon l'histoire de sa maladie, ses stratégies d'adaptation, le contexte, ou encore selon l'interlocuteur. Il semble difficile de saisir les mécanismes impliqués dans les réticences à ce sujet, tant de la part des médecins que des malades.

Il existe différents éléments ou facteurs susceptibles d'être des freins ou facilitateurs individuels, culturels, sociaux dans le cadre d'une inclusion dans un essai clinique. Les données de la littérature indiquent que cette proposition suscite de fortes réactions émotionnelles positives (recevoir un traitement innovant) comme négatives (troubles anxieux, incertitudes). De même, l'idée de refuser génère différentes angoisses : est-ce ma dernière chance ? Mon médecin ne connaît-il donc pas le meilleur moyen de me guérir ? Si je refuse va-t-il accepter de continuer à me prendre en charge ? Suis-je responsable si je ne guéris pas ?

▶▶▶▶

## Le contexte

La proposition d'une étude clinique intervient à un moment précis de la prise en charge, dans un contexte d'annonce : du diagnostic, d'une aggravation, d'une rechute ou faute de traitement spécifique. Nous savons combien l'annonce submerge la personne. L'impact émotionnel est tel qu'il annihile toute capacité de compréhension et provoque une sidération intellectuelle. S'ajoute au contexte d'annonce, une quantité de nouvelles informations données. Les objectifs, l'organisation même de l'essai, les exigences sont différentes même si la personne reste dans le même service. Sans compter la multitude de questions que vient à se poser la personne quant à sa participation ou non. Dans le contexte de l'annonce, cette masse d'informations vient diminuer la capacité à prendre toute décision. Il nous paraît donc indispensable de tenir compte de l'histoire de la maladie et du vécu de la personne pour comprendre les réactions des patients face à la proposition d'entrer dans un essai clinique.

La question de l'incertitude quant à l'efficacité du traitement est au centre de la problématique du patient, contrai-

rement à un traitement standard, on connaît moins, voire pas, l'efficacité ou encore les bénéfices escomptés<sup>(1)</sup>. Pour certains la proposition d'entrer dans un essai clinique vient contenir l'incertitude en « faisant quelque chose » ; tandis que pour d'autres, dans un mouvement plus sublimatoire, ce sera un engagement au service de la collectivité. Cette proposition contribue à donner du sens au non sens. Après plusieurs échecs thérapeutiques et l'amenuisement des ressources médicales disponibles, le patient sera parfois plus enclin à accepter toute proposition présentée ou lui apparaissant comme une dernière alternative.

Le consentement libre et éclairé est la condition nécessaire mais non suffisante à l'inclusion dans un protocole. Il ne peut être circonscrit à sa seule dimension juridique, il a la dimension supérieure d'un acte libre reconnaissant aux personnes leur faculté d'affirmer rationnellement une volonté propre<sup>(2)</sup>.

▶▶▶▶

## Qu'est-ce que signer ?

Faire "signer" un formulaire de consentement pour des actes de soins n'est pas dans les habitudes en France. Il s'agit d'un acte extrêmement formel, administratif, dans une relation médecin-

patient qui s'en défend et ne peut se satisfaire d'une stricte application protocolée. Le fait même de devoir parapher, conjointement au médecin, chacune des nombreuses pages du protocole puis d'apposer sa signature à la fin, symbolise un engagement, un pacte. Selon E. Hirsh, « *ainsi conçu, le consentement est investi de la dignité d'un acte moral* ». Le consentement du patient à un engagement de sa personne renvoie nécessairement à ce qui pourrait advenir en cas de rupture du contrat, s'il évoquait par exemple le désir de sortir du protocole. Cet acte peut donc renvoyer fantasmatiquement à la trahison d'un engagement conjoint, d'un contrat moral, impactant du même coup symboliquement ce qui fonde la relation avec le médecin <sup>(3)</sup>.

#### ▶▶▶▶ Représentation sociétale de la médecine

La proposition d'entrer dans un essai clinique renvoie nécessairement à la représentation de la Médecine, du savoir médical en lui-même. Le patient, supposé "ignorant", s'en remet au médecin détenteur de ce savoir. On a conscience de la portée fantasmatique d'une telle inégalité dans la relation. Si le médecin "supposé savoir", avec lequel le patient est parvenu à établir une relation de confiance, lui propose un essai clinique, cela vient mettre à mal ce "supposé savoir" dont le médecin se voit alors également dépossédé. Dans ce contexte, le médecin, malgré la toute-puissance à laquelle bon nombre de patients le confinent, *ne sait plus* proposer un traitement de référence validé et propose alors un traitement que certains qualifient d' "expérimental", renvoyant également à toute une fantasmatisation autour de ce terme. Dans les entretiens, le discours de certains patients traduit l'impossibilité à concevoir qu'adressés dans un grand centre de cancérologie, un traitement ayant prouvé son efficacité ne puisse leur être proposé. Le patient, déjà fragi-

lisé et confronté aux différents remaniements psychiques rendus nécessaire par la maladie et la non-réponse aux traitements, se trouve alors en plus confronté à une remise en cause des valeurs sur lesquelles s'appuie sa culture. Ici encore, le temps de l'écoute et de la réflexion est primordial afin que le patient puisse réorganiser sa pensée et prendre une décision en intégrant ces nouvelles données à sa représentation personnelle de la Médecine et de ce qu'il peut en attendre.

La relation médecin-malade <sup>(4)</sup> prévaut dans la proposition et le processus de décision d'entrer dans un essai clinique. Cette relation est imprégnée de fortes représentations sociales des patients vis-à-vis du médecin, et ce quelque soit le traitement envisagé.

#### ▶▶▶▶ Les représentations, côté patient

La qualité du lien établi influe de manière directe sur certains aspects proprement médicaux tels que le suivi et l'adaptation du traitement ou l'aide à la décision. Cette responsabilité s'inscrit dans une relation de plus en plus longue, de par les progrès, et ce jusqu'au delà de la mort, avec les proches. La vitesse des progrès médicaux de ces dernières années génère un espoir sans mesure, tant chez les patients et leurs familles que dans le corps médical. Le médecin se reconnaît comme « technicien supérieur » dont les connaissances lui confèrent une certaine forme de pouvoir. Il prend les décisions qui s'imposent pour le patient. Ce dernier, quant à lui, remet sa vie entre les mains du médecin et lui octroie un savoir s'apparentant parfois à la toute puissance, voire à de la magie. Etre porteur d'un tel espoir de vie narcissise le soignant mais la responsabilité et la charge qui lui sont conférées sont éprouvantes. Quelles limites donner alors aux assignations plus ou moins conscientes du patient ?

Il est aussi de la responsabilité du malade de convenir que le soignant n'est pas dieu, il ne peut donc exiger de lui une garantie sans faille, ni même un miracle <sup>(5)</sup> !

#### ▶▶▶▶ Les spécificités du consentement éclairé

Si le consentement consacre la reconnaissance de l'autonomie de la personne malade, on observe chez le patient quantité de réactions témoignant que ce caractère "libre" du consentement ne va pas de soi malgré la bienveillance du médecin investigateur. Face à cette lourde décision et ce qu'elle implique symboliquement, certains patients expriment leur incompréhension de devoir ainsi prendre la responsabilité personnelle de signer ne saisissant pas toujours les tenants et aboutissants du protocole de recherche. Certains refusent de prendre cette responsabilité et s'en remettent alors totalement au médecin signant parfois le consentement sans même le lire, refusant d'être ainsi « libre et éclairé ». Ils préfèrent choisir la confiance aveugle plutôt que de se confronter à un choix nécessitant une réflexion personnelle et la réactivation d'angoisse liée à la maladie <sup>(6)</sup>. Car si certains patients, parfois mal qualifiés par les équipes, revendiquent continuellement leur liberté, pour d'autres la liberté peut être paralysante, les confrontant à leur non-savoir médical.

#### ▶▶▶▶ L'organisation et les exigences du protocole

"L'obligation du consentement écrit engendre donc le travers de la surinformation qu'il contient" <sup>(7)</sup> et nous oblige à considérer l'envers de la médaille, c'est-à-dire le droit du patient à ne pas savoir... Au travers de la lecture du formulaire préalable à la signature du consentement, comment faire face à l'énonciation de la maladie, sa description détaillée, les objectifs de l'essai, les effets secondaires au risque parfois inférieur à 1%, ou inconnus potentiels ?

Par ailleurs, la formalisation du suivi dans le cadre de l'essai, la nécessité de consultations d'examen voire d'hospitalisations plus fréquentes influencent la réflexion du patient. L'intensification de la prise en charge agira pour certains comme un facteur d'anxiété supplémentaire, rendant la maladie encore plus présente au quotidien et impactant leur qualité de vie. Pour d'autres, cette intensification constitue un support accru et génère une fonction contenant.



### Persistance de la représentation de "cobaye"

Malgré toute la pédagogie et la prudence dont est encadrée la proposition de participer à un essai clinique, on constate la persistance de la représentation de "Cobaye" chez certains patients. Il semble paradoxalement que la législation visant à protéger les patients y participe. Aujourd'hui en France tout participant à un essai est protégé par la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales dite Loi Huriet-Serusclat. Elle organise et sécurise les essais, et surtout elle protège les patients en spécifiant le rôle des divers intervenants et les droits des patients dans les essais. En mettant l'accent sur l'exigence éthique de la recherche clinique, la législation traduit la nécessité de protéger les patients, objet de soins mais aussi de recherche, qui ne peuvent être considérés comme des cobayes. Du même coup ce terme est mis en lumière et renvoie (à juste titre) à des dérives antérieures ainsi qu'à la possibilité de nouvelles dérives ravivant la représentation de cobaye chez certains.

Dans le discours des patients, la terminologie d'*essai* est parfois associée à celle de *test* et d'*expérimentation*, tests dont les résultats n'ont pas encore fait leurs preuves avec toute l'angoissante

notion d'imprévu que cela comporte. Cette terminologie participe aussi à l'image d'objectalisation de sa personne au service de la médecine et non plus seulement dans son propre intérêt. Ces différents éléments renvoient à nouveau à toutes les dérives connues ou fantasmatées à ce sujet.

D'autres éléments propres à l'organisation de l'essai semblent renforcer ces inquiétudes, comme la randomisation<sup>(8,9)</sup>. Ce type d'organisation de l'essai est d'une part difficile à comprendre d'un point de vue intellectuel pour certains patients et d'autre part l'intervention du hasard dans le choix de leur traitement est génératrice d'une grande angoisse.



### Le piège de la médiatisation

On peut l'observer au quotidien, l'espace culturel s'empare de la question du cancer et, avec l'évolution des thérapeutiques, de celle de la Recherche clinique. Les caractéristiques d'Internet bouleversent les modes d'accès, de transmission et d'utilisation du savoir médical<sup>(10)</sup>. Si cela permet une meilleure information et prise de part active dans la maladie, cela implique évidemment une mutation de la relation médecin-malade par l'accès à une information médicale pas toujours propice au patient. Une médiatisation prématurée de techniques ou médicaments innovants toujours en cours d'expérimentation amène souvent bien des déceptions.



### Le positionnement du médecin

Le positionnement du médecin à l'égard de la recherche clinique interagit avec la décision du malade. Quel est l'objectif du médecin pour son malade en lui proposant un essai clinique ? Comment cela s'inscrit dans le projet thérapeutique de la personne ? La chimiothérapie constitue-t-elle l'unique condition à la prise en charge ? Proposer

des traitements uniquement à visée symptomatique est-il inenvisageable ? A-t-il d'ores et déjà envisagé la sortie d'essai ? L'attitude des médecins à l'égard des essais cliniques va de paire avec la conception de leur mission<sup>(11)</sup>. Comment cette proposition s'intègre-t-elle au projet de soins ? En effet, il nous semble que seule une cohérence et une continuité de prise en charge permettent d'être le plus juste possible dans la relation à l'autre et concourent à un effet contenant de cette dernière.

## En conclusion

La proposition de participer à un essai clinique et la réflexion autour des enjeux liés à cette décision ne sont pas associés dans notre pratique à un recours au psychologue tant par les patients que par les équipes. Tout se passe comme si la mobilisation des différents acteurs au moment de l'inclusion occupait tout l'espace. En revanche, le psychologue est sollicité lorsque se profile la sortie d'essai et les déceptions inhérentes. Le psychologue n'est pas là pour inciter les patients à entrer dans un essai. Il ne s'agit pas non plus d'un accompagnement spécifique qui nécessiterait une sur-spécialisation au contexte de la Recherche clinique. En revanche il nous paraît indispensable de connaître les enjeux de cette situation particulière. En tenir compte permet d'avoir des repères sur ce qui se joue alors, d'accompagner et d'organiser sa pratique au plus près de ce que vit le patient et l'équipe soignante. En ce sens, dans ce contexte, la démarche du psychologue s'inscrit pleinement dans la psycho-oncologie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Fallowfield L.J, Jenkins V, Brennan C, and al. (1998) Attitudes of Patients to Randomised Clinical Trials of Cancer Therapy. *European Journal of Cancer* 34(10): 1554-1559
2. Hirsh E, and al. (1998) Le consentement. *Cellule de reflexion de l'Espace éthique du 12 mai 1998*
3. Comité Consultatif National d'Ethique (1998) Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soins ou de recherche, Avis 58
4. Ellis P, Butow P, Tattersall M, and al. (2001) Randomized Clinical Trials in Oncology: Understanding and Attitudes Predict Willingness to Participate. *JCO* 19: 3354-3561
5. La Ménardière (de) H, Lorne B (Juin 2007) A propos du lien soignant-soigné. *L'alliance thérapeutique : le lien garant, le lien risqué* *Refl Med Oncol* 18(4): 34-39
6. Llewellyn-Thomas HA, McGreal MJ, Theil EC, Fine S, Erlichman C. (1991) Patients' willingness to enter clinical trials : measuring the associations with perceived benefit and preference for decision participation. *Social Sci Med* 32 : 35-42
7. Sicard D, and al. (1998) Le consentement. *Cellule de reflexion de l'Espace éthique du 12 mai 1998*
8. Fallowfield L, Lipkin M, Hall A. (1998) Teaching senior oncologists communication skills; results from phase 1 of a comprehensive longitudinal programme in UK. *J Clin Oncol* 16:1961-1968
9. Llewellyn-Thomas HA, McGreal MJ, Theil EC, Fine S, Erlichman C. (1991) Patients' willingness to enter clinical trials : measuring the associations with perceived benefit and preference for decision participation. *Social Sci Med* 32 : 35-42
10. Perpère A, (2004) Impact de l'accès à Internet dans la relation médecin/malade en cancérologie. *Réflexion à partir d'un cas clinique. Rev Francoph Psycho-Oncologie* 4 : 216-222
11. Brown R, Butow P, Boyle F, and al. (2007) Seeking informed consent to cancer clinical trials; evaluating the efficacy of doctor communication skills training. *Psycho-Oncology* 16: 507-516

## RÉFÉRENCES DE LA PAGE 19

## Place de la laparoscopie dans le traitement du cancer colo-rectal

1. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144-50.
2. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;142:298-303.
3. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006;13:413-24.
4. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-26.
5. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* 1994;344:58.
6. Nduka CC, Monson JR, Menzies-Gow N, Darzi A. Abdominal wall metastases following laparoscopy. *Br J Surg* 1994;81:648-52.
7. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003145.
8. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476-80.
9. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG* 2000;107:855-62.
10. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer J. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008;34:498-504.
11. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-9.
12. Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Civelli V, Di Carlo V. Laparoscopic vs. open colectomy in cancer patients: long-term complications, quality of life, and survival. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2217-23.
13. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-8.
14. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224-9.
15. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004;363:1187-92.
16. Liang JT, Huang KC, Lai HS, Lee PH, Jeng YM. Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2007;14:109-17.
17. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglund E, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005;19:687-92.
18. Kuvshinov B, Maghfoor I, Miedema B, et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol* 2001;8:163-9.
19. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005200.
20. Laurent C, Leblanc F, Gineste C, Saric J, Rullier E. Laparoscopic approach in surgical treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94:1555-61.
21. Targarona EM, Balague C, Pernas JC, et al. Can we predict immediate outcome after laparoscopic rectal surgery? Multivariate analysis of clinical, anatomic, and pathologic features after 3-dimensional reconstruction of the pelvic anatomy. *Ann Surg* 2008;247:642-9.
22. Agha A, Furst A, Hierl J, et al. Laparoscopic surgery for rectal cancer: oncological results and clinical outcome of 225 patients. *Surg Endosc* 2008;22:2229-37.
23. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev* 2000;1:47-56.
24. Alves A, Panis Y, Lelong B, Dousset B, Benoist S, Vicaut E. Randomized clinical trial of early versus delayed temporary stoma closure after proctectomy. *Br J Surg* 2008;95:693-8.

# La recherche en sciences infirmières

FLORENCE RABILLON

*Infirmière - Direction des soins - Unité de cancérologie, Groupe Hospitalier Cochin Hotel Dieu Broca*

Avec l'arrivée du programme hospitalier de recherche infirmière (PHRI), celui-ci ayant pour objet d'apporter « un soutien financier aux infirmiers qui souhaitent améliorer la sécurité et le confort du patient et faire évoluer les soins hospitaliers, à travers un projet de recherche en soins infirmiers »<sup>(1)</sup>. La recherche infirmière est entrée dans les établissements hospitaliers, ceci est une très bonne nouvelle car, encore aujourd'hui, malgré « l'universitarisation » des études d'infirmières, l'infirmière souhaitant mener de front un projet de recherche peut se sentir isolée. En effet, la recherche infirmière ne peut exister que par une communauté scientifique déjà bien ancrée, avec des moyens et une reconnaissance. Pour cela, il est donc nécessaire de créer des points d'attaches pour que des projets émergent. Cette année, le comité de sélection du PHRI composé de médecins et d'infirmières a examiné 84 projets. « Quinze d'entre eux ont finalement été retenus. Ils bénéficieront chacun d'un financement sur trois ans, qui permettra de mener les travaux jusqu'à leur terme »<sup>(2)</sup>.

En France, le métier d'infirmière est en pleine mutation<sup>(3)</sup>, des formations universitaires centrées sur les soins infirmiers commencent à se développer et laisse ainsi une ouverture au développement de la recherche, mais des travaux de recherche engagés essentiellement par des infirmières restent encore limités. Il faut donc faire preuve de ténacité et offrir aux infirmières la possibilité d'en-

gager leur réflexion au sein même de leur service, dans leur quotidien et pas seulement dans un cursus universitaire. Pour cela, la vision même du métier d'infirmière doit s'élargir et ne pas être limité par les seules contingences : répondre à la prescription médicale et/ou assurer les soins relevant de son rôle propre. La première étape qui semble inévitable pour accéder à cet objectif : modifier la vision même du métier d'infirmière et le cadre de son exercice. Il est urgent de percevoir chez l'infirmière toutes les subtilités de son métier qui l'amène à répondre d'une façon ou d'une autre à une demande. Il est grand temps que l'infirmière, mais aussi le chef de service, la cadre de santé, l'aide-soignante et les autres membres de l'équipe s'interrogent ensemble sur une pratique donnée. Chaque question de recherche nécessite un regard pointu sur un problème donné, il est presque impossible que celui-ci émerge d'un coup d'un seul, il est souvent le résultat d'un long chemin avec le malade. Pour ces différentes raisons, on peut dire qu'une question de recherche nécessite à elle seule une véritable expertise. L'infirmière en capacité de s'interroger sur sa pratique, dans n'importe quelle spécialité que ce soit, aura inévitablement dépassé un champ de sa compétence, elle aura été au-delà, par le simple fait de l'effort intellectuel que peut susciter une telle démarche. Tout cela, n'est-il pas un grand pas vers la reconnaissance du métier d'infirmière et des sciences infirmières ?

Seulement, que sont les sciences infirmières ?

Pour y répondre, il faut d'abord s'interroger sur la profession infirmière, puis la situer dans le champ de la santé. « La profession infirmière se situe dans le domaine du soin, mais au sens de « prendre soin », le fameux « care » de l'anglais, qui recouvre l'activité de « soigner »<sup>(4)</sup>. Pour Michel Nadot, un des représentants de la recherche infirmière, responsable recherche et développement à la haute école de santé de Fribourg (Suisse) et fondateur de la filière des sciences infirmières dans cette école, l'infirmière est celle qui prend soin « de l'humain, du groupe, du domaine (le lieu, son espace, son institution) ». « Elle n'est pas spécialiste de l'un ou de l'autre, mais spécialiste de la jonction, de l'interface, du lien entre les trois »<sup>(5)</sup>. La profession infirmière a cet avantage d'être proche de l'humain, mais aussi de sa structure d'accueil, de son environnement à la fois social et familial. Il est même délicat de définir son contour exact, car elle participe volontiers aux différentes étapes dans la bonne prise en charge du patient. Ainsi, « les sciences infirmières se rangent du côté des sciences humaines, à l'interface de celles-ci avec les sciences médicales »<sup>(6)</sup>.

Définition de la recherche infirmière validée par le conseil international des infirmières<sup>(7)</sup> :

« La recherche dans le domaine des soins infirmiers est une démarche qui procède d'une quête systématique visant à dégager de nouveaux savoirs infirmiers au bénéfice des patients, des familles et des communautés. Ce type de recherche englobe tous les aspects des questions de santé que revêtent un intérêt quelconque pour les soins infirmiers, y compris pour ce qui est de la promotion de la santé, de la prévention de la maladie, des soins aux individus de tous âges pendant leur maladie, durant leur rétablissement ou lors de l'accompagnement vers une mort dans la dignité et la paix [...] La recherche en soins infirmiers s'avère indispensable pour générer de nouveaux savoirs ; évaluer les pratiques et services existants ; et fournir des preuves qui pourront servir de référence pour l'éducation, la pratique, la recherche et la gestion des soins infirmiers [...] Le principal objectif de la recherche dans le domaine des soins infirmiers est d'améliorer les résultats en matière de santé en faisant avancer le savoir infirmier et la pratique dans ce domaine, tout en apportant une contribution informée à la définition de la politique de santé. A cette fin, le CII (Comité International des Infirmières) facilite et promeut la conduite, la diffusion et l'utilisation de recherche liées aux soins infirmiers, à la santé et aux systèmes de soins de santé ».

Les derniers textes du 26 décembre 2005 confortent le rôle des infirmières dans le domaine de la recherche<sup>(8)</sup>. Comme le précise Catherine Dubois Fresney coordinatrice générale des soins Groupe Hospitalier Armand-

Trousseau-La Roche-Guyon (AP-HP), le directeur de soin a un rôle majeur dans le développement de la recherche en soin infirmier sur plusieurs points et notamment, celui « d'inciter, convaincre, accompagner »<sup>(9)</sup>. La loi hospitalière du 31 mai 1991 insistait déjà sur ce point : « le cadre supérieur infirmier travaille en collaboration avec les chefs de service, sous l'autorité de l'infirmier général, directeur du service de soins infirmiers « qui peut lui confier des missions de coordination, de conseil, de formation, de recherche dans le domaine des soins infirmiers »<sup>(10)</sup> ». Convaincre l'encadrement (cadres supérieures de pôles et cadres de santé) de la nécessité de mettre en place des recherches est donc une étape indispensable dans l'élaboration d'un projet de recherche. Seulement, en pratique, cela ne semble pas suffisant, comme le souligne Michel Nadot<sup>(11)</sup> : « la constitution d'un savoir reconnu réclame une implication de nature politique et sociale, c'est-à-dire une reconnaissance de ce savoir par l'élite des autres professions, le public et les gouvernants, ainsi que la possibilité de transmettre ce savoir au plus haut niveau du système éducatif ». Avec l'arrivée du Département des Sciences Infirmières et Paramédicales (DSIP) à l'Ecole des Hautes Etudes de Santé Publique (EHESP), le développement d'un master en sciences infirmières et une formation doctorale destinée principalement aux infirmières et aux autres professions paramédicales semblent aller dans ce sens (Les locaux du Master 1 sont à moins de 10km de Paris à l'intérieur de l'hôpital Charles Foix à Ivry-sur-Seine). Dorénavant, l'infirmière peut s'inscrire dans une démarche de recherche, accéder à une méthodologie et atteindre une reconnaissance dans ce domaine. Seulement, malgré tous les efforts entrepris pour favoriser le développement de la recherche, celle-ci en est encore aux balbutiements. En France, dans les prochaines années, on peut espérer la mise en place de structures dédiées à

son développement et la création de postes d'infirmières chercheurs dans chaque établissement hospitalier. Dans leur pratique, au cœur de l'action, chaque infirmière devrait pouvoir accéder à une personne « ressource » formée et disponible concernant la recherche en soin. Il est indispensable que les infirmières puissent transmettre leurs capacités réflexives et leurs projets. La recherche est une discipline vivante, en aucun cas elle ne doit rester cloisonnée et le privilège d'une certaine élite. De ce point de vue, la faculté des sciences infirmières de l'université de Laval au Québec a su être stimulante pour entraîner une « réactivité » sur le terrain. Elle a créé le Bureau de transfert et d'échange des connaissances (BTEC) prononcer « bétéec » destiné à « former et soutenir les infirmières et infirmiers ainsi que les gestionnaires à l'exercice d'une pratique fondée sur des résultats probants ». « La formulation de questions, de problèmes ou de préoccupations par les milieux de soins constitue le point de départ du processus de transfert et d'échange de connaissances (TEC). Puis, une infirmière ou un infirmier du milieu d'où provient la préoccupation est choisi comme membre de liaison. Une série d'échanges entre le milieu de pratique et le personnel du BTEC est alors amorcée. Une fois la recherche documentaire menée à terme, le personnel du BTEC et le membre de liaison se communiquent les résultats et assurent le suivi jusqu'en milieu de pratique ou de recherche »<sup>(12)</sup>. La notion de « résultats probants » correspond à celle de « résultats fondés sur les preuves », l'évidence based nursing. De cette façon, le BTEC contribue également à l'amélioration de la qualité des soins et améliore le service rendu à l'utilisateur.

A l'heure actuelle, les changements qui s'opèrent au sein de la profession infirmière sont importants, selon Monique Formarier directrice des soins et rédactrice de la revue Recherche en Soins Infirmiers : « ils touchent autant la recon-

naissance de la science infirmière comme discipline universitaire, que l'identité même de la profession ». La profession infirmière, sous l'impulsion de la Haute Autorité de Santé (HAS) est en train d'entrer dans le système Evidence Based Nursing (EBN). L'enseignement des soins devra se faire à partir des données probantes, toutes basées sur des recherches. Afin d'élargir nos champs d'action, pour constituer un dossier pour un programme de recherche, Ljiljana Jovic,

conseillère technique régionale à l'Agence régionale de santé (ARS) d'Ile-de-France, a signalé que les délégations à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) pouvaient apporter un appui en amont pour constituer les dossiers, tout comme l'Association de recherche en soins infirmiers (ARSI) qui soutient certains travaux. La recherche en soin prend donc tout son essor et devient un tremplin inévitable pour toutes infirmières désireuses de nouveauté ou de

changement, car il s'agit bien de cela, chaque projet de recherche est une façon différente et innovante de concevoir la profession infirmière. Pour cela, elle implique à elle seule une réelle remise en cause des pratiques et une autre façon de concevoir l'univers du soin. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- (1) (2) COORDINATION NATIONALE INFIRMIERE, juin 2010, « La recherche infirmière, un atout pour la qualité des soins », disponible sur internet : <http://www.coordination-nationale-infirmiere.org>
- (3) JOVIC L., mars 2010, « France », *Recherche en Soins Infirmiers*, n°100, pp. 48-50.
- (4) (5) (6) CANNASSE S., mai 2008, « Recherche scientifique et autonomie professionnelle », disponible sur internet : <http://www.infirmiers.com>
- (7) DEBOUT C., EYMARD C., ROTHAN-TONDEUR M., mars 2010, « Une formation doctorale dans la filière infirmière : plus value et orientations dans le contexte français », *Recherche en Soins Infirmiers*, n°100, pp.134-144.
- (8) (9) DUBOYS-FRESNEY C., septembre 2007, « Quand la recherche devient un axe du projet de soins d'un établissement », *Soins*, n°718, pp. 35-37.
- (10) MAGNON R., DESCHANOZ G., *Dictionnaire des soins infirmiers*, Lyon, 1995
- (11) NADOT M., juillet/août 2007, « Leviers et obstacles à l'activité du chercheur en sciences infirmières », *Soins*, n°717, pp. 37-40
- (12) Bureau de transfert et d'échange de connaissance -BTEC-, disponible sur internet : <http://www.btec.fsi.ulaval.ca>

## RENCONTRES . . .



### Afinitor® prolonge significativement la vie des femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé sans progression de la maladie

L'évérolimus Afinitor® associé au traitement hormonal fait plus que doubler le temps de vie sans croissance tumorale et réduit le risque de progression de 57 % par rapport au traitement hormonal seul. Une étude montre que l'évérolimus améliore de manière significative les bénéfices du traitement hormonal, ce qui représente **une importante avancée pour les femmes ménopausées présentant un cancer du sein ER+**

Des demandes d'homologation sont prévues au plan mondial pour la fin 2011 sur la base de ces données, ce qui constituera une première pour l'évérolimus dans le traitement du cancer du sein

D'après un communiqué de presse de Novartis



### ALIMTA®, 1<sup>ère</sup> chimiothérapie autorisée en Europe dans la maintenance de continuation pour la principale forme de cancer du poumon

Eli Lilly vient d'annoncer que la Commission Européenne autorise **ALIMTA® (pemetrexed injectable)** en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.

Cette autorisation s'appuie sur les résultats de l'**étude clinique PARAMOUNT** montrant une amélioration de la survie sans progression de la maladie, ainsi que sur une analyse intermédiaire montrant une tendance à une prolongation de la survie globale, chez les patients atteints de CBNPC traités d'abord par ALIMTA® + cisplatine, puis continuant le traitement par ALIMTA® seul (traitement de maintenance).

ALIMTA® est le premier agent de chimiothérapie autorisé comme traitement de maintenance de continuation après un traitement de première ligne appelé aussi traitement d'induction. Les patients dont la maladie n'a pas progressé immédiatement après le traitement de première ligne par ALIMTA® + cisplatine peuvent continuer le traitement avec ALIMTA® seul et en tirer un bénéfice supplémentaire.

D'après un communiqué de presse de Eli Lilly

# Actualités sur le cetuximab dans les tumeurs colo-rectales

OLIVIER MIR - Unité de Cancérologie, Hôpital Cochin, Paris, France

Le congrès européen multidisciplinaire ESMO-ECCO-ESTRO 2011 (Stockholm) a été l'occasion de présenter des données originales concernant l'utilisation du cetuximab en oncologie digestive.

## ■ Activité du cetuximab en combinaison avec le FOLFOX ou le FOLFIRI en première ligne de traitement des cancers colorectaux avec métastases hépatiques

Folprecht et coll.<sup>[1]</sup> ont présenté les données de survie actualisées de l'étude CELIM<sup>[2]</sup>, dans lequel 56 patients étaient traités par FOLFOX-cetuximab et 55 par FOLFIRI-cetuximab pour des cancers colorectaux avec métastases hépatiques. La médiane de survie sans progression (SSP) était de 10.8 mois (IC95% : 8.9-12.2) et la survie globale (SG) de 33.7 mois (IC95% : 26.0-40.2) pour l'ensemble de la population traitée. Chez les patients traités par FOLFOX-cetuximab, la SSP était de 11.2 mois (7.2-15.3) contre 10.5 mois (8.9-12.2) chez les patients traités par FOLFIRI-cetuximab.

Concernant la SG, ces valeurs étaient de 35.7 (30.0-41.5) et 29.0 (18.7-39.3) mois, pour les bras FOLFOX et FOLFIRI, respectivement.

	KRAS sauvage	KRAS muté	Patients ayant bénéficié d'une résection secondaire	Patients n'ayant pas bénéficié d'une résection secondaire
SSP, 1 an	49.3 (6.1)	25.9 (8.4)	66.0 (6.9)	21.1 (5.4)
SSP, 2 ans	17.9 (4.7)	7.4 (5.0)	23.4 (6.2)	3.5 (2.4)
SSP, 3 ans	6.8 (3.2)	*	10.6 (4.5)	*
SG, 1 an	88.4 (3.9)	96.4 (3.5)	91.3 (4.2)	87.3 (4.5)
SG, 2 ans	67.9 (5.6)	53.6 (9.4)	82.6 (5.6)	42.5 (6.7)
SG, 3 ans	50.4 (6.2)	39.9 (9.3)	67.0 (6.7)	23.7 (5.9)

\* : non évalué du fait du faible effectif.

Tableau 1 : Survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) dans l'étude CELIM. Les valeurs sont exprimées en % (erreur standard).

Les valeurs de SSP et de SG selon le statut KRAS et la résection secondaire sont présentés dans le **Tableau 1**.

En conclusion, une première ligne à base de cetuximab permettait dans cette étude d'obtenir des survies prolongées.

## ■ Aprepitant pour le traitement du prurit induit par les anti-EGFR ?

Santini et coll.<sup>[3]</sup> ont présenté les données d'activité de l'aprepitant (125 mg J1, 80 mg J3 et 80 mg J5) pour le traitement du prurit induit par divers anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK), ayant développé un prurit sévère ( $\geq 7$  sur une EVA). On notait

notamment que 12 patients étaient traités par erlotinib, 13 par cetuximab et 1 par panitumumab.

La baisse médiane de l'EVA après une semaine de traitement était de 88%. 93% des patients avaient une baisse de l'EVA de plus de 50%. La durée médiane d'efficacité d'un cycle était de 25 jours (7-90). Ces résultats très prometteurs reflètent l'activité de l'aprepitant sur les récepteurs à la neurokinine-1, acteurs-clés de la physiopathologie du prurit induit par les anti-EGFR. Son rôle reste à déterminer de façon prospective chez les patients traités par anticorps monoclonaux, une grande prudence restant de mise avec les ITK, du fait d'une interaction pharmacocinétique potentielle<sup>[4]</sup>.

	HER-3		IGF-1		EGFR	
	Positif	Négatif	Positif	Négatif	< 2.12	≥ 2.12
<b>n</b>	46	44	59	31	47	43
<b>Taux de réponse (%)</b>	25	50	22	65	6	37
<b>OR (IC95%)</b>	4.6 (1.8-13.6)		4.2 (2-10.2)		4.1 (1.9-26.2)	
<b>p (régression logistique)</b>	0.02		0.03		0.04	
<b>Médiane de survie globale (mois)</b>	11.3	25	8.3	25	10.4	18
<b>HR (IC95%)</b>	0.4 (0.28-0.85)		0.47 (0.24-0.76)		0.59 (0.22-0.89)	
<b>p (régression de Cox)</b>	0.008		< 0.0001		0.04	

**Tableau 2 :** Impact de 3 nouveaux biomarqueurs sur le taux de réponse et la survie globale chez 168 patients atteints de cancers colorectaux KRAS sauvages traités par cetuximab et irinotecan.

### HER-3, IGF-1 et amplifications d'EGFR : quel rôle dans la sensibilité à une chimiothérapie à base d'irinotecan et de cetuximab ?

La valeur prédictive de 3 biomarqueurs a été évaluée dans une cohorte de 168 patients porteurs de cancers colorectaux KRAS sauvages<sup>[5]</sup>. Le statut HER-3 et IGF-1 était évalué par immunohistochimie, et l'amplification d'EGFR par CISH (chromogenic in situ hybridiza-

tion). L'impact de ces biomarqueurs sur le taux de réponse et la survie globale est présenté dans le **Tableau 2**.

Ces données, bien que préliminaires, laissent envisager des perspectives de stratégie thérapeutique (ciblant notamment HER3 et/ou IGF1) en cas de résistance aux anti-EGFR dans les tumeurs colorectales sans mutation de KRAS.

### Quel rôle pour HER-2 dans la prédiction de la sensibilité au cetuximab ?

Un consortium international<sup>[6]</sup> a évalué la valeur du statut HER-2 (évalué en FISH) pour prédire l'activité du cetuximab (+/- irinotecan) chez 407 patients traités en 2e ou 3e ligne.

Le statut HER-2 était évaluable chez 288 patients (70.8%) selon la méthode de Locarno (les cas « positifs étant ceux présentant au moins une polysomie faible). Les patients dont la tumeur était HER-2 positive (n = 81) avaient un taux de réponse de 30.3 % (contre 11.4% en cas de tumeur « négative »). La SSP était de 4.1 mois (vs. 1.8 mois en cas de tumeur « négative ») et la SG de 11.3 mois (vs. 7.8 mois en cas de tumeur « négative »). Ces tendances demeuraient après ajustement sur le statut KRAS et BRAF, sans toutefois atteindre un seuil de significativité statistique.

Le rôle d'HER-2 comme biomarqueur d'activité du cetuximab reste donc à définir sur de plus larges effectifs. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Lordick T, Lang H, Weitz J, Suedhoff T, Hartmann J, Liersch T, Koehne C. Progression free and Overall survival after neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases with cetuximab plus FOLFOX or FOLFIRI - Results of the CELIM study. *Eur J Cancer* 2011; Suppl. ECCO-ESMO 2011 Abstract Book: Abstract 6009.
- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47.
- Santini D, Vincenzi B, Guida F, Frezza AM, Venditti O, Silletta M, Tonini G. Aprepitant is active in biological therapies induced severe pruritus - final results of the Italian Proof of Concept study. *Eur J Cancer* 2011; Suppl. ECCO-ESMO 2011 Abstract Book: Abstract 3068.
- Mir O, Blanchet B, Goldwasser F. More on aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med* 2011; 364: 487.
- Scartozzi M, Giampieri R, Maccaroni E, Mandolesi A, Zaniboni A, Fotios L, Berardi R, Falcone A, Bearzi I, Cascinu S. HER-3, IGF-1, NF K-B and EGFR gene copy number in the prediction of clinical outcome for colorectal cancer patients receiving irinotecan-cetuximab. *Eur J Cancer* 2011; Suppl. ECCO-ESMO 2011 Abstract Book: Abstract 1005.
- Martin V, Sacconi A, Landi L, Riva A, Saletti P, Geva R, Tejpar S, Kalogeris K, Frattini M, Cappuzzo F. An international consortium in chemo-refractory metastatic colorectal cancer patients shows cetuximab efficacy in patients harboring HER2 gene copy number gain. *Eur J Cancer* 2011; Suppl. ECCO-ESMO 2011 Abstract Book: Abstract 6015.

# Stratégies pour prolonger la survie dans les cancers colo-rectaux métastatiques

RÉDACTEUR DU SYMPOSIUM\* : OLIVIER MIR - Unité de Cancérologie, Hôpital Cochin, Paris, France

Le symposium du 24 septembre 2011 a été l'occasion d'une mise au point sur les traitements de première ligne dans les cancers colo-rectaux, au travers de cas cliniques et d'une revue critique de la littérature conduite par Philippe Rougier et Joseph Taberero.

L'intégration de la métastasectomie hépatique<sup>[1]</sup> et l'évolution récente des traitements médicaux disponibles ont profondément modifié la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de cancers colo-rectaux métastatiques<sup>[2]</sup>. Cette dernière a pour objectif les paramètres liés au temps (survie sans progression et survie globale) chez les patients ayant une maladie non résécable, ou le taux de réponse chez les patients dont la maladie est potentiellement résécable<sup>[3, 4]</sup>.

L'évolution des chimiothérapies systémiques a notamment permis des progrès notables depuis l'intégration du bevacizumab et du cetuximab (dans les tumeurs K-Ras sauvage) dans l'arsenal thérapeutique, en addition aux doublets à base de 5-FU<sup>[1]</sup>. Les données d'efficacité des triplets sans anticorps monoclonaux (FOLFOXIRI) font également état de taux de réponse en net progrès<sup>[5]</sup>, mais doivent encore être confirmées dans des études de plus larges effectifs.

## Présentation de cas cliniques

Le premier cas présenté était celui d'un patient de 59 ans, aux antécédents d'hypertension et de diabète de type II. Une chirurgie en urgence pour occlusion révélait un cancer colique (grade 2, Astler-Coller 2) avec métastases hépatiques et ganglionnaires (8N+/23). Le patient, dont la maladie métastatique hépatique n'était pas résécable d'emblée (« potentiellement résécable »), a bénéficié d'un traitement par FOLFIRI-cetuximab dans le cadre d'un essai de phase III. Les principales toxicités étaient un rash cutané de grade 2 avec prurit de grade 2. La maladie reste sous contrôle à 18 mois, avec une réponse prolongée sur les lésions hépatiques faisant désormais discuter une résection chirurgicale.

Ce cas était l'occasion de rappeler que le cetuximab pouvait aussi être combiné au FOLFOX en première ligne<sup>[6]</sup>. Par ailleurs, le bénéfice était montré non seulement sur les métastases hépatiques mais aussi sur d'autres sites dans l'étude CRYSTAL<sup>[7]</sup>. Enfin, le bénéfice de l'addition du cetuximab en cas de tumeur était K-Ras sauvage était également observé chez les patients âgés de plus de 70 ans<sup>[4]</sup>. On soulignait également la possibilité d'administrer le cetuximab sur un schéma simplifié (tous les 15 jours), calqué sur le rythme d'administration du FOLFOX ou du FOLFIRI, limitant le nombre d'hospitalisations<sup>[8]</sup>.

Le second cas rapporté était celui d'une femme de 72 ans, PS 0, aux antécédents d'hypertension et d'hypothyroïdie, présentant un cancer du rectum T3N1M1 (grade 2, K-Ras sauvage) avec d'emblée une maladie métastatique au foie jugée non résécable. Après une chirurgie en novembre 2008 (ACE alors à 7800 ng/mL), elle recevait 8 cycles de FOLFIRI combiné à une perfusion de cetuximab hebdomadaire, puis 7 autres cycles de FOLFIRI-cetuximab tous les 15 jours. La réponse au scanner était nette et précoce (à 8 semaines de l'initiation du traitement). En Juin 2009, le taux d'ACE était de 636 ng/mL et le traitement était interrompu à la demande de la patiente, sans survenue de toxicité aiguë. Quatre mois plus tard (octobre 2009), un scanner montrait une reprise évolutive de la maladie, et le même traitement (FOLFIRI-cetuximab/15 jours) était réintroduit pour un total de 15 cycles. La patiente, après un arrêt temporaire du traitement, a repris la même chimiothérapie pour une survie totale de près de 3 ans.

Ce cas était l'occasion de rappeler l'intérêt croissant pour l'évaluation précoce de la réponse au cetuximab comme marqueur de substitution de la survie sans progression et de la survie globale, souligné par les récents travaux de Plesseaux et coll. (**Tableau 1**) avec les schémas FOLFIRI-cetuximab et FOLFOX-cetuximab<sup>[9-11]</sup>.

\* Symposium MERCK - ESMO, Septembre 2011

Réponse	FOLFIRI + cetuximab		p	FOLFIRI		p
	≥ 20%	< 20%		≥ 20%	< 20%	
n	159	91				
SSP (mois)	11.8	7.3	< 0.0001	9.7	7.7	0.026
SG (mois)	28.3	19.6	0.03			

Tableau 1 : Survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) chez les patients présentant – ou non – une réduction du volume tumoral ffl 20% à 8 semaines de traitement<sup>[4]</sup>.

Par ailleurs, d'autres travaux semblent confirmer l'intérêt du taux de réponse initial pour la prédiction de la réséca-

bilité secondaire des lésions hépatiques<sup>[4]</sup>.

Dans ce contexte, le choix du traitement induisant le meilleur taux de réponse semble crucial. Les données de phase II semblent prometteuses avec le FOLFOXIRI<sup>[5]</sup>, mais nécessitent une confirmation sur une plus large population. Concernant l'utilisation des anticorps monoclonaux, il n'existe pas d'étude comparative directe.

On notera cependant un taux de réponse stable de 57% sur les études récentes évaluant les combinaisons à base de cetuximab<sup>[6,7,12]</sup>.

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677-3683.
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v93-97.
- Adam R, Haller DG, Poston G et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer—an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009. *Ann Oncol* 2010; 21: 1579-1584.
- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535-1546.
- Kohne C, Bokemeyer C, Heeger S, Sartorius U, Rougier P, Van Cutsem E. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CRYSTAL and OPUS studies. *J Clin Oncol* 2011; 29: abstr 3576.
- Ciuleanu T, Nikolic V, Shmueli E, Vrbancic D, Plate S, Krmpotic ZM, Dank M, Purkalne G, Brodowicz T, Zielinski C. Cetuximab weekly (q1w) versus every two weeks (q2w) plus FOLFOX4 as first-line therapy in patients (pts) with KRAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2011; 29: abstr 3580.
- Piessevaux H, Bokemeyer C, Schlichting M, Heeger S, Tejpar S. Impact of early tumor shrinkage on long-term outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFOX4 with or without cetuximab: Lessons from the OPUS trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: abstr 398.
- Piessevaux H, Buyse M, De Roock W et al. Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial). *Ann Oncol* 2009; 20: 1375-1382.
- Piessevaux H, Schlichting M, Heeger S et al. Early tumor shrinkage for the prediction of efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer (MCR): analysis from the CRYSTAL study. *Annals of Oncology* 2010; 21: 193-194.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-2019.

## RENCONTRES . . .



### Zytiga® (acétate d'abiratéron) des Laboratoires Janssen à l'ECCO ESMO

Zytiga® (acétate d'abiratéron) vient d'obtenir l'AMM sur le marché européen dans le traitement du cancer métastatique avancé de la prostate.

L'acétate d'abiratéron est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate avancé et métastatique (cancer de la prostate résistant à la castration) et métastatique chez les hommes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie et pour lesquels il n'existe pas d'alternative. Le traitement inhibe la production d'androgènes au niveau des trois sources : les testicules, les glandes surrénales, et le tissu tumoral.

En France, le cancer de la prostate est, avec 71 000 nouveaux cas, le cancer le plus fréquent chez l'homme. Le cancer de la prostate est la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer, avec 8 700 décès par an. Environ 9% des cancers sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique. Dans ce cas, la maladie métastatique progresse invariablement vers « résistance à la castration » après une durée médiane de 18 à 24 mois d'hormonothérapie. C'est pourquoi les mécanismes régissant la « résistance à la castration » représentent le véritable enjeu thérapeutique.

L'acétate d'abiratéron, considéré comme l'innovation majeure des dix dernières années, est le premier traitement à démontrer une augmentation significative de la survie globale et un rapport bénéfice/risque favorable à travers une prise en charge en ambulatoire.

D'après une conférence de presse des Laboratoires JANSSEN

## Tivantinib (ARQ 197) : un mode d'action innovant pour une efficacité prometteuse dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et les cancers colorectaux (CCR)

RÉDACTEUR DU SYMPOSIUM\* : KARELLE GOUTORBE

**N**ouveau venu en oncologie, le laboratoire Daiichi Sankyo commence à se faire connaître grâce au tivantinib (ARQ-197), inhibiteur spécifique du récepteur c-Met tyrosine kinase, administré oralement. Le symposium, présidé par le Professeur Scagliotti, est consacré à cette voie thérapeutique innovante et aux résultats obtenus en clinique par cette molécule.

### Mécanisme d'action et rôle de c-Met dans le développement tumoral

Dans un premier temps, les Professeurs Keith Kerr et Scagliotti reviennent sur le rôle du récepteur c-Met et l'impact de sa dérégulation dans le développement des tumeurs. En effet, les récepteurs aux tyrosines kinases, comme c-Met jouent un rôle essentiel dans le développement normal des cellules et de nombreux processus physiologiques comme l'angiogenèse, la réparation des tissus, la régénération des organes, l'homéostasie ou l'embryogenèse. Le récepteur c-Met est activé par son ligand, le facteur de croissance hépatocytaire (HGF), déclenchant ainsi une cascade de phosphorylation impliquant plusieurs

protéines telles que GRB2, GAB1 et PI3K. Dans ce processus, l'IL1 et l'IL6 entrent également en jeu en activant la transcription de HGF. Cependant, la dérégulation de la voie de signalisation HGF/c-Met est impliquée dans la croissance des cellules cancéreuses et le développement de métastases. La transcription de c-Met peut être activée de différentes façons. Par exemple, l'hypoxie peut activer le promoteur de c-Met via le facteur inductible par hypoxie 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ). L'oncogène Met, codant pour le récepteur aux tyrosines kinases c-Met, peut donc être surexprimé en réponse à des conditions environnementales défavorables comme l'hypoxie ou les radiations. Dans ce cas, l'activation inappropriée de c-Met est due à un phénomène appelé "oncogène expédient" (c'est à dire l'adaptation opportuniste de l'oncogène). D'autre part, la dépendance à l'oncogène ou "oncogène addiction", lors de laquelle certaines tumeurs semblent dépendre pour leur croissance et leur survie d'un seul oncogène suractivé, serait souvent associée à l'amplification ou à la mutation du gène Met. Ainsi, la dérégulation de c-Met peut être liée à divers mécanismes tels que l'amplification du gène, la surexpression, l'intervention de mutations, l'augmentation de la stimulation de ligands autocrine ou paracrine et l'interaction avec d'autres récepteurs de la surface cellulaire. Dans différents types de tumeurs, l'activation de c-Met vient donc exacerber le caractère pathogène de cellules déjà atteintes.

La surexpression de c-Met est particulièrement présente dans les adénocarcinomes des CBNPC (67 à 69% d'expression de c-Met mesurée par immunohistochimie). Elle est également détectée à un taux élevé dans environ 50% des carcinomes bronchiques à cellules non épidermoïdes. Cette amplification de c-Met est de mauvais pronostic aux stades précoces des CBNPC. C-Met représente donc une nouvelle cible moléculaire à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique des cancers pulmonaires.

Quelle que soit la localisation tumorale, l'expression à des taux élevés de c-Met est de toute façon associée à une augmentation de la croissance tumorale et des métastases, un mauvais pronostic et une résistance à la radiothérapie.

De plus, c-Met peut directement interagir avec les récepteurs de surface des cellules comme le récepteur au facteur de croissance épidermoïde (EGFR). En effet, celui-ci induit l'activation de c-Met après avoir lui-même été stimulé par ses ligands comme EGF ou TGF- $\alpha$ . c-Met semble conférer une résistance aux thérapies anti-EGFR. Chez des patients porteurs d'un cancer pulmonaire en rechute à un traitement par des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR, un taux élevé ou une amplification de c-Met ont été observés. Plus généralement, l'amplification de c-Met a été rapportée chez 15 à 20% de patients en échec à un traitement par les ITK du récepteur de l'EGF. Ce phénomène peut

\* Symposium DAIICHI SANKYO - ESMO, Septembre 2011

être dû à l'activation de la protéine PI3K par Her3 ou à l'augmentation de la production de HGF déclenchant un signal via la protéine GAB1.

Cependant, une condition importante au développement des inhibiteurs de c-Met est l'identification des tumeurs ayant un profil moléculaire prédictif d'une réponse positive à cette thérapie ciblée. Ainsi, des méthodes de détection standardisées permettant un diagnostic fiable de la dérégulation de c-Met s'avèrent nécessaires. Historiquement, les techniques d'immunohistochimie (IHC) et la méthode FISH, ont été utilisées pour mesurer, respectivement, l'expression des protéines et l'amplification des gènes. Cependant, le rôle et la pertinence de ces techniques de détection pour le diagnostic de la dérégulation de c-Met restent sujet à controverses.

De plus, comme pour les autres ITK, la possibilité de voir apparaître des résistances chez des tumeurs initialement sensibles n'est pas à exclure. L'enjeu est donc d'anticiper tous les mécanismes de résistance potentiels. Ce type de considérations met en évidence l'intérêt d'utiliser les inhibiteurs de c-Met en association avec d'autres molécules pour permettre de cibler plusieurs axes thérapeutiques.

## Cancers gastro-intestinaux : des résultats cliniques prometteurs

C-Met présente donc un intérêt pour différents types de localisations tumorales comme les cancers pulmonaires ou encore les cancers gastro-intestinaux. Le Professeur Thierry André nous précise que le pourcentage de tumeurs gastro-intestinales exprimant c-Met varie autour de 70% (tumeurs gastriques : 66%, colorectales : 78%, hépatiques : 70%). La surexpression de c-Met a été

rapportée dans le cancer gastrique comme dans le cancer colorectal aux stades avancés et semble être un marqueur prédictif de mauvais pronostic. Dans ce type de cancers, l'amplification de c-Met et la surexpression de HGF sont aussi corrélés avec la résistance aux inhibiteurs de l'EGFR. Ainsi, l'inhibition de c-Met semble être une stratégie thérapeutique aussi pertinente dans les cancers gastro-intestinaux que dans les cancers du poumon. Plusieurs études cliniques sont donc en cours avec de nombreux inhibiteurs de c-Met dans cette indication. Les molécules actuellement à l'étude sont le foretinib (GSK 1363089), le rilotumumab (AMG 102), l'onartuzumab (MetMab) et le tivantinib (ARQ 197). Le foretinib, inhibiteur de différents récepteurs de tyrosine kinase comme c-Met ou VEGFR, semble être efficace contre les cellules gastriques. Il est testé en monothérapie dans une étude de phase II chez des patients prétraités atteints d'un cancer gastrique métastatique. Inhibiteur de HGF, le rilotumumab, a démontré, en phase Ib/II randomisée, une amélioration du taux de réponse globale en association au panitumumab, chez des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique avec un gène KRAS de type sauvage. D'autre part, une étude de phase II comparant Metmab associé à FOLFOX/bevacizumab *versus* placebo, en première ligne de traitement du CCR métastatique est planifiée. Concernant le tivantinib, il est actuellement évalué en association avec cetuximab et irinotecan chez des patients présentant un CCR métastatique positif au récepteur de l'EGF. En phase I, cette association montre des résultats encourageants avec un taux de réponse globale de 44%, obtenu chez 9 patients ayant déjà reçu une ou plusieurs lignes de traitements. Une phase II randomisée, *versus* placebo, est en cours auprès de 150 patients en deuxième ligne. Elle vise à évaluer l'apport, en termes d'efficacité, du tivantinib à la combinaison cetuximab/irinotecan sur la survie sans

progression (SSP). Une étude de tolérance de phase Ib mise en place chez des patients cirrhotiques atteints d'un carcinome hépatocellulaire, montrent que les principaux effets secondaires du tivantinib (retrouvés dans 47,6% des cas) sont l'asthénie, l'anémie et la neutropénie. Dans cette indication, une phase II comparant le tivantinib en monothérapie *versus* placebo est en cours.

## CBNPC : vers une amélioration de la survie

Les essais cliniques réalisés dans le CBNPC sont évoqués par le Docteur Martin Reck. Les inhibiteurs de c-Met évalués dans cette indication sont le tivantinib (ARQ 197), le cabozantinib, MetMab (onartuzumab) et l'AMG 102 (rilotumumab). Concernant le tivantinib, un essai de phase II incluant 162 patients, compare le tivantinib associé à l'erlotinib à la combinaison erlotinib-placebo. L'ajout du tivantinib à l'erlotinib permet d'améliorer la survie sans progression (16,1 *versus* 9,7 semaines). Chez les patients présentant un cancer bronchique à cellules non épidermoïdes, le bénéfice observé grâce à l'ajout du tivantinib est plus important avec une augmentation significative de 9,2 semaines de la survie sans progression (18,9 *versus* 9,7 semaines;  $p=0.04$ ) et de 13,7 semaines de la survie globale (43,1 *versus* 29,4 semaines;  $p=0.04$ ). Courbes de survie sans progression et de survie globale de tivantinib + erlotinib *versus* placebo + erlotinib chez des patients atteints d'un cancer bronchique à cellules non épidermoïdes

Le traitement est également bien toléré. Aucune différence significative n'est observée entre les deux bras de traitement. Une étude de phase III (étude MARQUEE) est mise en place afin d'éva-

## Tivantinib (ARQ 197): PFS and OS in patients (n=117) with non-squamous cell histology

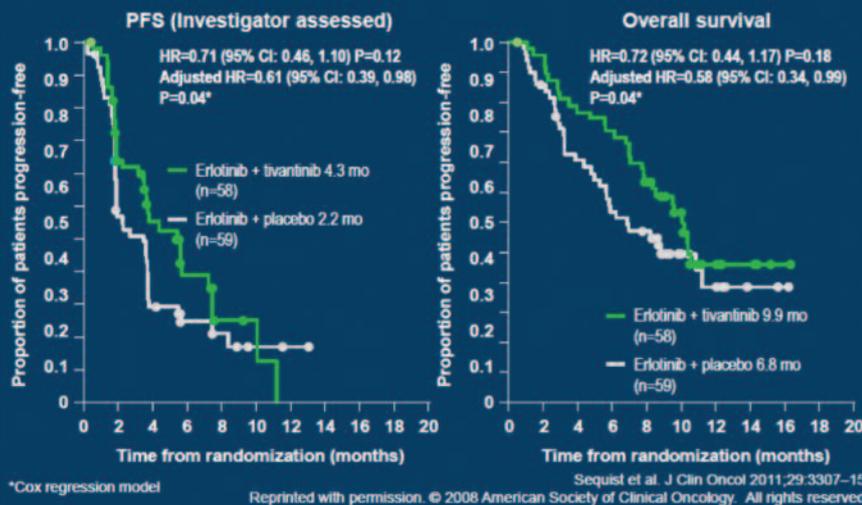


Figure 1 : Courbes de survie sans progression et de survie globale de tivantinib + erlotinib versus placebo + erlotinib chez des patients atteints d'un cancer bronchique à cellules non épidermoïdes

luer chez 988 patients prétraités, l'efficacité du tivantinib associé à l'erlotinib (versus erlotinib-placebo). C-Met étant surexprimé chez 60 à 80% des CBNPC à cellules non épidermoïdes, le parti a été pris d'inclure dans cette phase III des patients exclusivement porteurs de ce type de cancer bronchique. Inhibiteur de c-Met non sélectif, le cabozantinib (XL 184) est évalué en phase II chez 59 patients porteurs d'un CBNPC avancé. Les données préliminaires de cette étude révèlent une diminution de la taille et de la croissance tumorale ainsi qu'une stabilisation de la maladie. Les résultats sur la survie ne sont pas encore disponibles. Anticorps monoclonal dirigé contre c-Met, MetMab fait également l'objet d'un essai de phase II randomisé chez des patients porteurs d'un CBNPC avancé et surexprimant c-Met. L'ajout de MetMab à l'erlotinib permet de doubler la survie sans progression par rapport au groupe de patients ayant reçu l'erlotinib associé à un placebo (3 versus 1,5 mois). L'amélioration en termes de SSP et de survie globale (SG) est beaucoup plus marquée chez les

patients diagnostiqués positifs au récepteur c-Met que pour les patients diagnostiqués négatifs à c-Met. La SG n'étant significativement augmentée que dans le premier sous-groupe de patients. D'autres molécules comme l'AMG 102 (anticorps monoclonal anti-HGF), ou NK4 (inhibiteur compétitif de c-Met/HGF), sont également testées dans le cancer du poumon.

En conclusion, le Professeur Scagliotti souligne l'intérêt de la voie de signalisation de c-Met pour le développement de thérapies ciblées. De nombreux inhibiteurs de c-Met sélectifs (tivantinib, JNJ-38877605, PF04217903) ou non sélectifs (crizotinib, cabozantinib, foretinib, MK-2461, MGCD265), des anticorps monoclonaux anti-c-Met (MetMab) ou anti-HGF (rilotumumab, ficlatuzumab) sont actuellement en développement. Une des conditions d'utilisation de ces inhibiteurs est d'employer la méthode optimale de détection de c-Met, IHC ou FISH, afin de permettre un diagnostic précis des patients pouvant bénéficier de ces thérapies. La ques-

tion ne semble pas encore tranchée. D'autre part, afin de favoriser des effets thérapeutiques synergiques, l'objectif sera d'associer les inhibiteurs de c-Met avec d'autres thérapies, telles que les inhibiteurs des récepteurs à l'EGF, au VEGF ou à la radiothérapie. Les futurs enjeux passeront par l'identification d'autres mécanismes cellulaires susceptibles d'améliorer encore la stratégie thérapeutique et l'impact sur la survie des patients.

Le laboratoire Daich iSankyo met ainsi un pied en oncologie avec ses essais sur le tivantinib. Ce n'est probablement qu'un début car il développe de nombreuses autres molécules dans ce domaine. Par exemple, le vemurafenib (PLX4032), nouvel agent très sélectif ciblant les mutations du gène BRAF, est déjà en cours d'évaluation en phase II et III dans le mélanome métastatique. En phase II, trois autres molécules sont en développement. Le tigatuzumab (CS-1008), agissant sur le récepteur DR5, est testé dans les carcinomes hépatocellulaires avancés, le CCR métastatique et le CBNPC métastatique. L'efatutazone (CS-7017), avec une action au niveau du récepteur PPAR $\gamma$ , est également en évaluation dans le CCR métastatique et le CBNPC avancé. Toujours en phase II dans le CBPNPC avancé, U3-1287, thérapie ciblant HER3, fait aussi l'objet d'un essai. Ciblant différents marqueurs tels que FMS, KIT et FLT3-ITD, le PLX3397 est notamment à l'étude dans le lymphome hodgkinien. Enfin, en phase I, deux autres molécules ciblant deux autres voies de signalisation, sont aussi en développement: U3-1565 et DS-2248. Ainsi, si les résultats sur le tivantinib se confirment en phase III et si certaines molécules en développement apportent la preuve de leur efficacité, le laboratoire japonais pourrait devenir un des acteurs essentiels en cancérologie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC): augmenter la survie en traitant les métastases osseuses

RÉDACTEUR DU SYMPOSIUM\* : KARELLE GOUTORBE

## CPRC : incidence, symptômes et traitements

Avec 899 000 cas diagnostiqués et 258 000 décès dans le monde en 2008, le cancer de la prostate demeure le plus fréquent chez l'homme au sein des pays développés. Correspondant au stade avancé, le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) induit, en plus des dysfonctionnements urinaires, des symptômes tels que la fatigue, la perte d'appétit ou de poids. Dans la plupart des cas, le CPRC gagne les os et la colonne vertébrale engendrant des douleurs osseuses, un affaiblissement, un engourdissement au niveau des jambes et des pieds ou encore une incontinence urinaire ou fécale. En effet, les métastases représentent la principale cause de handicap et de décès des patients atteints de CPRC. La plupart des patients présentant un cancer de la prostate avancé sont d'abord traités par hormonothérapie (agonistes de la LH-RH, anti-androgènes). Le cancer devenant, par la suite, souvent résistant à l'hormonothérapie, une chimiothérapie de type docétaxel est mise en place. Si dans la précédente décennie les thérapies systémiques se

sont considérablement développées, ces dernières années, plusieurs nouveaux agents de thérapie ciblée ont été mis à disposition dans le cancer de la prostate. Néanmoins, de nouvelles alternatives thérapeutiques sont nécessaires dans le cas de CPRC avec d'importantes métastases osseuses. Cependant, jusqu'à présent, aucune molécule utilisée pour traiter les métastases osseuses n'a démontré son efficacité sur l'amélioration de la survie des patients.

## L'alpharadin : principe et intérêt de ce radiopharmaceutique émetteur de particules $\alpha$

Contrairement aux radiothérapies utilisées en traitement palliatif, émettant des particules  $\beta$  à l'origine d'une faible énergie, un émetteur de particules  $\alpha$  comme l'alpharadin (radium 223) produit une très haute énergie dirigée contre les cellules tumorales, dans un rayon d'action comparativement très court (<100  $\mu\text{m}$ ). Ce radiopharmaceutique possède ainsi une action potentiellement létale sur les cellules malignes en cassant la double hélice d'ADN. De plus, d'après la classification périodique des éléments, le radium (Ra) se trouve verticalement sur la même ligne que le

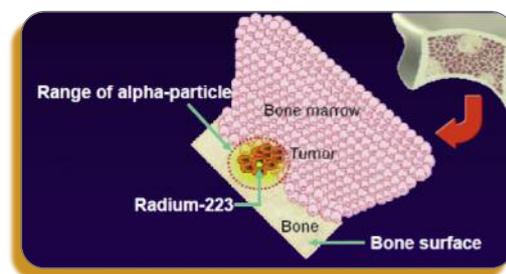


Figure 1 : Mécanisme d'action du radium 223 (alpharadin) sur les cellules tumorales au niveau des zones avec un renouvellement osseux important

calcium (Ca). Le radium 223 imite en partie l'action du Ca sur les os, permettant ainsi de cibler les zones avec un renouvellement osseux important. Toutes ces propriétés confèrent à l'alpharadin un effet anti-tumoral très ciblé au niveau des cellules tumorales métastatiques, tout en préservant les tissus sains environnants grâce au rayon d'action très court.

## Etude ALSYMPCA : une amélioration significative de la survie

Le Docteur Chris Parker, investigateur principal de l'essai, a exposé au congrès les résultats de l'étude internationale de phase III (ALSYMPCA) portant sur l'alpharadin. Celle-ci a inclus 922 patients présentant un CPRC avec au moins deux

\* Symposium BAYER - ESMO, Septembre 2011

sites de métastases osseuses, prétraités ou non par docétaxel (le traitement par docétaxel pouvait avoir été refusé par les patients ou être contre-indiqué). Les patients étaient randomisés entre un groupe alphanadin (50 kBq/kg) et un groupe placebo. Dans les deux bras de l'essai, les patients recevaient 6 injections toutes les 4 semaines ainsi qu'un traitement symptomatique optimal. Les patients étaient stratifiés en fonction de l'utilisation du docétaxel, de biphosphonates et du taux de phosphatases alcalines (PAL). Avec un suivi à 3 ans, le critère principal de l'étude est la survie globale. L'étude a cependant été arrêtée prématurément, en juin 2011, suite à une analyse intermédiaire du comité indépendant de suivi des données (IDMC) qui a révélé un bénéfice significatif du traitement par alphanadin chez les 809 patients analysés. En effet, les résultats montrent une amélioration de 44% de la survie globale chez les patients traités par alphanadin. La médiane de survie globale est de 14 mois pour l'alphanadin (n=541) *versus* 11,2 mois pour le groupe placebo (n=268). Ce bénéfice est significatif ( $p=0,00185$ ; HR=0.695) et retrouvé dans tous les sous-groupes analysés. L'efficacité du traitement est également signifi-

vement démontrée sur les critères secondaires: prolongation de 64% du temps jusqu'au premier évènement osseux (13,6 *versus* 8,4 mois;  $p=0,00046$ ), augmentation du taux de réponse des PAL totales (33% *versus* 1%;  $p<0,001$ ) et amélioration de 49% du temps jusqu'à progression du PSA ( $p=0,00015$ ). L'alphanadin est également bien toléré, sans différence notable retrouvée avec le bras placebo. Les effets secondaires non-hématologiques les plus fréquents sont les douleurs osseuses (43% vs 58%), les nausées (34% vs 32%), la diarrhée (22% vs 13%), la constipation (18% vs 18%) et les vomissements (17% vs 13%). La toxicité hématologique est également peu importante avec comme effet le plus fréquent l'anémie (27% vs 27%). La toxicité grade 3-4 se manifeste essentiellement à travers les douleurs osseuses (18% vs 23%). Ces données vont être soumises aux autorités dans l'espoir d'une homologation rapide dans le CPRC avec métastases osseuses. Avec de tels résultats cliniques, l'alphanadin pourrait prétendre devenir le nouveau traitement standard. Ainsi, de nouvelles perspectives pourraient se profiler avec l'association de cette molécule à d'autres thérapies (ex: abiratérone,

MDV3100, ...), son évaluation à un stade plus précoce ou encore son développement dans d'autres indications.

## Perspectives de Bayer en oncologie

Le laboratoire Bayer renforce ainsi son implication en oncologie avec l'alphanadin. De plus, plusieurs autres molécules sont actuellement développées par le laboratoire. Le regorafenib, inhibiteur de multiples tyrosines kinases, est évalué en phase III dans les cancers métastatiques colorectaux et gastro-intestinaux. De nombreux agents sont en phase I: inhibiteur spécifique de HIF-1 $\alpha$  (facteur induit par l'hypoxie 1 $\alpha$ ), inhibiteurs de PI3K, MEK, CDK ou encore un anti-mesothelin-ADC. D'autre part, le sorafénib (Nexavar<sup>®</sup>) est testé, en phase II et III, dans différentes indications comme le CBNPC, le cancer de la thyroïde, du sein ou colorectal. Dans le CBNPC, une étude de phase II, communiquée au congrès (Dingemans AM & al, abst 27LBA), a montré des résultats encourageants chez des patients présentant un CBNPC de stade IV et une mutation K-Ras. De plus, de nouvelles données sur la tolérance et l'efficacité du sorafénib dans les carcinomes rénaux et hépatiques, sont également rapportés à ce congrès de Stockholm.

## Sorafénib (Nexavar<sup>®</sup>)

**De nouveaux résultats confirment son efficacité et sa tolérance dans les carcinomes rénaux et hépatiques.**

Thérapie ciblée, le sorafénib est un inhibiteur de protéines-kinases présentant un double mécanisme d'action: un effet antitumoral direct bloquant la prolifération cellulaire et un effet antitumoral associé à une action anti-angiogénèse.

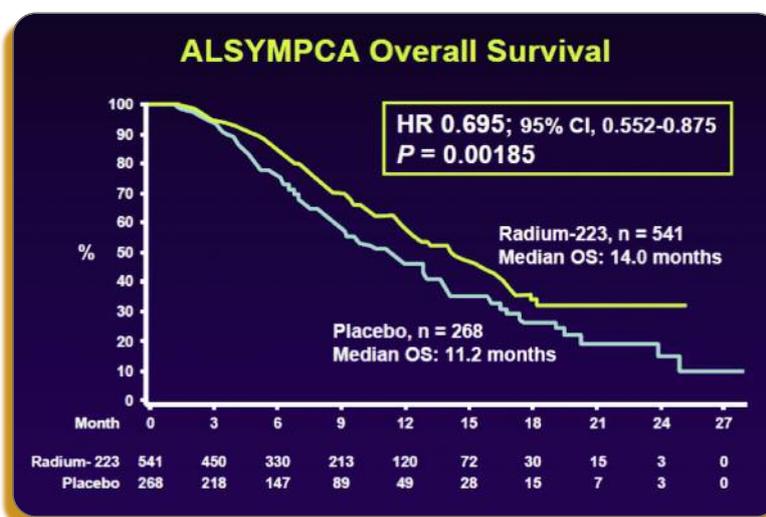


Figure 2 : Courbe de survie globale comparant l'alphanadin (radium 223) versus placebo dans l'étude ALSYMPCA

Administré oralement, le sorafénib est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire et dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés. De nouvelles données émanant de deux études prospectives d'envergure internationale sont rapportées à l'occasion de ce congrès.

### Résultats de l'étude PREDICT dans le carcinome rénal de stade avancé

Le Professeur Dirk Jäger a présenté les données obtenues sur la tolérance du sorafénib au cours de l'étude PREDICT (Patients characteristics in REnal cell carcinoma and Daily pratiCe Treatment with Sorafenib). 2855 patients (dont 2599 évalués pour la tolérance) présentant un carcinome à cellules rénales de stade avancé, ont été inclus dans cette étude prospective observationnelle. 91 % des patients ont initialement reçu une pleine dose de sorafenib (400 mg deux fois par jour), et sur ces patients, 83% ont pu tolérer cette posologie sans avoir besoin de réduction de dose. La durée médiane de traitement est de 7,3 mois, avec 23% des patients traités 12 mois et plus. Les effets secondaires les plus fréquents sont le syndrome main

-pied (20%), la diarrhée (17%), le rash (9%), l'alopécie (6%), l'hypertension (4%) et la fatigue (3%). Les effets indésirables sévères ont été retrouvés chez moins de 5% des patients. Ces résultats sont donc globalement favorables au sorafénib. En effet, le traitement s'avère généralement bien toléré dans ce type de cancer.

### Actualisation des données de l'étude GIDEON dans le carcinome hépatocellulaire

La seconde analyse intermédiaire de l'étude GIDEON (Global Investigations of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeniB) a été exposée par le Docteur Riccardo Lencioni. Cette étude prospective, observationnelle, internationale, ouverte, a inclus de janvier 2009 à avril 2011 plus de 3000 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable et candidats à une thérapie systémique. L'objectif primaire de cet essai est l'évaluation de la tolérance du sorafénib en condition réelle de pratique médicale. L'objectif secondaire porte sur l'efficacité du traitement. La première analyse intermédiaire était réalisée sur 500 patients avec un suivi minimum de 4 mois. Cette seconde analyse intermédiaire a été conduite après l'inclusion de 1500 patients bénéficiant d'un suivi minimum de 4 mois.

Les résultats obtenus démontrent que le profil de tolérance du sorafénib est généralement similaire quel que soit le stade (A, B, C ou D) du carcinome hépatocellulaire (stades établis par le BCLC, Barcelona-Clinic Liver Cancer). En effet, les patients de stades précoces et avancés présentent un pourcentage comparable d'effets secondaires. De plus, aucune variation significative de la dose initiale de sorafénib n'a été observée en fonction du stade. Cependant, la durée de traitement s'est révélée plus longue chez les patients de stade précoce A et B (20 semaines pour les stades A, 16 semaines pour les stades B, 10 semaines pour les stades C et 7 semaines pour les stades D). Sur la population en intention de traitement (ITT), soit 1612 patients, la survie globale médiane préliminaire est de 9,1 mois. D'après les stades du BCLC, la survie globale des patients de stade A est de 13,6 mois (n=117), 12,6 mois chez les patients de stade B (n=311), 7,9 mois chez les patients de stade C (n=877) et 3,4 mois chez les patients de stade D (n=93).

Dans l'attente de l'analyse finale pour pouvoir statuer sur cette étude, le sorafénib semble globalement bien toléré quelle que soit l'avancée du carcinome hépatocellulaire. De même, dans le carcinome rénal de stade avancé, les résultats sont favorables au sorafénib, concernant la bonne tolérance du produit. ■

Conflits d'intérêts : aucun

