

**MÉTASTASES NON RÉSECABLES DES CANCERS COLORECTAUX.
UTILISATION PRATIQUE DES NOUVELLES MOLÉCULES
(anti-EGFR, anti-angiogéniques).**

Frédéric DI FIORE

Unité d'Oncologie Uro-Digestive, Pôle Viscéral - Hôpital Charles Nicolle - CHU de Rouen –
1, rue de Germont - 76031 ROUEN Cedex

Observation

Une patiente âgée de 62 ans a été admise en urgence en septembre 2005 pour un syndrome occlusif. A l'arrivée aux urgences, la pression artérielle (PA) était à 130/80 mmHg, le pouls à 80/min et la T° à 37,4 °C. L'abdomen était sensible dans son ensemble avec un météorisme abdominal diffus. Les orifices herniaires étaient libres et le toucher rectal normal. Le reste de l'examen clinique était sans particularités. Parmi les co-morbidités on notait une hypercholestérolémie sans aucun autre antécédent personnel ou familial notable. Les clichés de l'abdomen sans préparation révélaient un syndrome occlusif avec des niveaux hydro-aériques en regard du cadre colique et le grêle. La tomographie thoraco-abdomino-pelvienne objectivait une masse tissulaire du côlon gauche compliquée de lésions nodulaires bilatérales supracentimétriques hépatiques se rehaussant au temps portal. Le diagnostic de syndrome occlusif sur cancer colique gauche compliqué de métastases hépatiques synchrones non résécables était évoqué. Une chirurgie en urgence était décidée et une colectomie gauche était réalisée par laparotomie. L'exploration de la cavité abdominale authentifiait la présence de métastases hépatiques sans carcinose péritonéale. L'étude anatomo-pathologique confirmait le diagnostic d'adénocarcinome moyennement différencié colique gauche pT3N1 avec 3 ganglions envahis sur 15 analysés, l'analyse histologique de la biopsie hépatique confirmant le diagnostic de métastase de l'adénocarcinome colique. Les suites opératoires ont été simples. Le dossier de la patiente est discuté en concertation pluri-disciplinaire de cancérologie.

Question 1 : Quelle chimiothérapie de 1° ligne est actuellement considérée la plus efficace en terme de survie globale chez un patient atteint de métastases non résécables d'un cancer colorectal?

1. FOLFIRI
2. FOLFOX
3. FOLFIRI-BV (BV)
4. XELOX
5. FOLFIRINOX

Réponse : 3

Chez les patients traités pour un cancer colorectal (CCR) avec des métastases d'emblée jugées non résécables, l'association FOLFIRI-BEVACIZUMAB est actuellement la chimiothérapie qui permet d'obtenir un gain significatif en terme de survie globale.

L'essai multicentrique de phase III mené par Hurwitz et al. a étudié l'intérêt du BV en première ligne thérapeutique du CCR métastatique (1). Dans cette étude, 813 malades atteints d'un CCR métastatique ont été randomisés, 411 dans le bras comportant un traitement par irinotécan-5fluorouracil (5FU) en continu-acide folinique (IFL) plus placebo contre 402 dans le bras de traitement comportant IFL plus BV à la dose de 5 mg/kg. Les malades inclus étaient évalués toutes les 6 semaines pendant 6 mois puis tous

les 3 mois. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, la réponse tumorale et la qualité de vie. Aucune analyse biologique de la tumeur n'était requise à l'inclusion. En analyse en intention de traiter, la médiane de survie des patients traités par IFL + BV était de 20,3 mois contre 15,6 mois chez les patients traités par IFL + placebo ($p < 0,001$), soit une réduction du risque de décès de 34 % avec le BV. Par ailleurs, la survie sans progression était de 10,6 mois contre 6,2 mois ($p < 0,001$) et la réponse tumorale de 44,8 % contre 34,8% ($p = 0,004$), respectivement. Aucune variable clinique n'était prédictive de l'efficacité du traitement.

Concernant les autres chimiothérapies en 1ère ligne du traitement du CCR métastatique, l'étude de Tournigand et al. (2) avait démontré l'équivalence en survie globale et survie sans progression (SSP) du FOLFOX6 (5FU-acide folinique-oxaliplatine) et du FOLFIRI (5FU-acide folinique-Irinotecan) en 1^o ligne du CCR métastatique (respectivement 8 mois vs 8,5 mois pour la SSP et 20,6 mois vs 21,5 mois pour la survie). Récemment, Ducreux et al. ont étudié les résultats des schémas XELOX (5FU oral-acide folinique-Oxaliplatine) et FOLFOX6 (3). La survie globale et la survie sans progression n'étaient pas différentes entre les deux schémas (respectivement 9,3 mois vs 9,7 mois pour la SSP et 19,9 mois vs 18,4 mois pour la survie).

Enfin, l'étude de Falcone et al. a étudié l'association FOLFIRINOX (5FU-acide folinique-Irinotecan-oxaliplatine) au schéma FOLFIRI en 1^{ère} ligne du CCR métastatique (4). Les résultats ont révélé un bénéfice significatif en terme de survie globale de la trithérapie (22,6 mois vs 16,7 mois, $p = 0,03$) et surtout un taux très élevé de 36 % de chirurgie d'exérèse secondaire chez les patients traités par trithérapies contre 12 % avec FOLFIRI ($p = 0,01$). Ce schéma thérapeutique est donc à privilégier chez les patients atteints de métastases hépatiques potentiellement résecables.

Question 2 : Après la cure n°3, la mesure de la pression artérielle est augmentée à 18/10 mmHg sans symptômes. Que proposez-vous?

1. L'arrêt du traitement et un changement de ligne de chimiothérapie
2. Une diminution de la dose de 25%
3. Un traitement par un inhibiteur calcique
4. Un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion

Réponse : 3, 4

Introduction d'un traitement par inhibiteurs calciques ou par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et poursuite du traitement si PA normalisée.

Les traitements anti-angiogéniques agissent sur la néovascularisation qui irrigue la tumeur. Leurs effets secondaires cardiovasculaires sont inhérents à leurs mécanismes d'action puisqu'ils ont également un effet sur le métabolisme et les fonctions des vaisseaux normaux. Le mécanisme physiopathologique de l'hypertension artérielle (HTA) est actuellement non élucidé (vasoconstriction par réduction de la production du NO, sécrétion de facteurs adrénérgiques non humoraux, élévation des résistances

vasculaires secondaires à la raréfaction microvasculaire...) (5). Dans l'étude de Hurwitz et al, les toxicités grade 3-4 ont été significativement plus fréquentes dans le bras IFL + BV que dans le bras IFL seul (84,9 % vs 74 %; $p < 0.01$), l'HTA étant la seule toxicité plus fréquemment observée avec le BV (22,4 % vs 8,3 %, $p < 0.01$). La PA doit être surveillée à chaque cure au repos, la sévérité de l'HTA étant définie classiquement selon la Classification du National Cancer Institute, version 3 (Tableau 1). La prise en charge de l'HTA n'est actuellement pas clairement codifiée. Il est cependant recommandé d'initier une monothérapie en cas d'HTA de grade 2, une bithérapie anti-hypertensive ou l'intensification du traitement en cours en cas d'HTA de grade 3. Les drogues les plus souvent utilisées sont les inhibiteurs calciques, les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Dans tous les cas, le BV est poursuivi si la PA est contrôlée par la thérapeutique entreprise, un avis spécialisé doit être demandé en cas d'inefficacité de ces premières mesures.

La revue de l'ensemble des toxicités survenues pendant les essais randomisés avec le bevacizumab a été publiée (6). Dans la période post-opératoire (60 j), le risque de présenter une complication digestive (perforation, hémorragie) à l'initiation du traitement était de 1,3 % (IC95 % : 0,3-3,8 %). Aucun des patients récemment opérés n'est décédé des suites de la complication de cicatrisation et tous ont été ultérieurement traités avec le bevacizumab. Un acte chirurgical a été nécessaire chez 12,1 % (75/616) des patients traités par bevacizumab *versus* 5,1 % (29/516) patients du groupe témoin (chimiothérapie seule). Parmi les malades opérés pendant le traitement, 13 % du groupe traité par bevacizumab contre 3 % du groupe témoin ont une complication de cicatrisation. Deux patients du groupe bevacizumab sont décédés de leurs complications post-opératoires soit 2,7 % des 75 patients opérés et 0,32 % des 616 patients traités. Il est à remarquer que les complications de cicatrisation n'étaient pas plus fréquentes chez les malades opérés dans les 28 jours après la dernière injection de bevacizumab que chez ceux opérés entre J28 et J60. Une mise à jour de ces données sur 1603 patients a été présentée (7). Dans ce travail, le taux de perforation digestive était de 1,1 % chez les patients initialement opérés de leur tumeur primitive *versus* 3,8 % chez les patients avec tumeur en place. Le risque de perforation est plus élevé dans le groupe des patients non opérés de leur tumeur primitive mais reste inférieur à 5 %. Les résultats montrent que la chirurgie en urgence chez les malades sous bevacizumab est possible et que la présence d'une tumeur colorectale en place n'est pas une contre-indication absolue à l'utilisation du bevacizumab. Par ailleurs, les critères d'exclusion dans l'étude de Hurwitz et al. comportaient une intervention chirurgicale datant de moins de 28 jours et toutes plaies non cicatrisées, les maladies cardio-vasculaires décompensées, la prise quotidienne d'acide salicylique (>325 mg) ou tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), la prise quotidienne d'anticoagulant à dose curative. Les accidents thromboemboliques mineurs et majeurs et les saignements importants ont été respectivement de 19,4 % et 3,1 % dans l'étude de Hurwitz sans augmentation significative par rapport au groupe contrôle (16,2 % et 2,5 %). Une protéinurie a été rapportée dans 26,5 % des patients traités par IFL+BV.

Question 3 : Devant la progression de la maladie après 6 mois de traitement, vous décidez de débiter une chimiothérapie de 2^o ligne par l'association campto-CETUXIMAB. Une éruption cutanée papulo-pustuleuse non kystique prurigineuse localisée au niveau du visage et du haut du torse apparaît durant le traitement.

Question 3a : Quel test prédictif demandez-vous avant d'initier la chimiothérapie ?

1. Immunohistochimie (IHC) de la protéine EGFR
2. Mutation du gène *EGFR*
3. Mutation du gène *KRAS*
4. Phénotype RER
5. Aucun

Réponse : 5

Aucun test prédictif n'est actuellement validé chez les patients traités par cetuximab. Toutefois, des données récentes issues de séries rétrospectives suggèrent une association forte entre la présence d'une mutation du gène *KRAS* dans la tumeur et la résistance au traitement (8-10). Ces données doivent être validées de manière prospective avant leur utilisation clinique.

Des études menées récemment chez des patients traités par cetuximab pour un CCR métastatique ont particulièrement illustré le manque de performance de l'IHC comme outil de ciblage thérapeutique (11,12) avec mise en évidence de réponse au traitement chez des patients malgré l'absence d'expression en IHC de la protéine EGFR au sein de la tumeur. Concernant les mutations du gène *KRAS*, Moroni et al., sur une série de 31 patients atteints d'un CCR métastatique, ont étudié la réponse aux anti-EGFR en fonction de l'amplification du gène *EGFR*, les mutations des gènes *KRAS*, *BRAF* et *Pi3kinase* (8). Dans cette étude, la réponse au traitement n'était pas liée aux mutations des gènes étudiées et était par contre liée à l'amplification du gène *EGFR*. Lièvre et al., sur une série de 30 patients, ont mis en évidence que les mutations somatiques de *KRAS* au niveau de l'exon 2 étaient un facteur prédictif de réponse au cetuximab (9). L'étude menée en Normandie sur 59 patients traités par cetuximab confirmait que les mutations du gène *KRAS* étaient associées à une non réponse au traitement ($p = 0,0005$). La survie sans progression des patients avec une mutation de *KRAS* était significativement plus faible que chez les patients sans mutation de *KRAS* (3 vs 5,5 mois, $p = 0,015$) (10).

Question 3b. Concernant la toxicité cutanée sous cetuximab?

1. Elle semble être corrélée à l'activité du cetuximab
2. Elle impose systématiquement une réduction dose du cetuximab
3. Elle apparaît surtout après 6 semaines de traitement
4. Sa fréquence est estimée entre 40 et 85 %
5. La toxicité de grade 1-2 peut être traitée par des tétracyclines orales

Réponse : 1, 4, 5

Les récepteurs de l'EGF sont exprimés dans de nombreuses cellules cutanées. Les lésions cutanées élémentaires aux anti-EGFR sont des papules inflammatoires folliculaires et des pustules, monomorphes, sans comédons ni kystes et souvent accompagnées de prurit (folliculite aseptique) (13). Parmi les autres toxicités décrites aux anti-EGFR, les lésions de xérose et de desquamation ont été rapportées dans un tiers des cas dans les 3 semaines après le début du traitement, des modifications unguéales précoces (1 mois) ou tardives (12 mois) dans 10-15 % ainsi qu'une possibilité d'alopécie suite à une atteinte du cuir chevelu (2-3 mois). Les régions les plus souvent touchées par l'éruption papulopustuleuse sont le visage (front, sillon nasolabial, menton), le cou, le décolleté et le haut du dos, les extrémités peuvent parfois être atteintes. La toxicité cutanée survient dans environ 40 à 85 % des cas et le plus souvent dans un délai de 7 à 21 jours après le début du traitement. Il est actuellement admis qu'il existe une corrélation entre la toxicité cutanée et la réponse au traitement et la survie des patients traités par anti-EGFR (14). La sévérité des lésions cutanées est définie habituellement selon 4 stades de la Classification du National Cancer Institute, version 3 (Tableau 2). La prise en charge thérapeutique doit être précoce et fait appel à l'usage d'émollients, d'antibiotiques oraux ou généraux, d'antihistaminiques si prurit. D'une manière générale, en cas de toxicité de grade 1-2, le traitement repose sur des traitements locaux (par exemple peroxyde de benzoyle, érythromycine) ou des tétracyclines orales (doxycycline 100mg/j). En cas de toxicité plus élevée un avis spécialisé dermatologique est nécessaire, la dose de tétracyclines peut être augmentée à 200 mg/j, associée si besoin à une réduction des doses ou un arrêt momentané de l'anti-EGFR. Un arrêt définitif du traitement est nécessaire en cas de toxicité de grade 4. Aucun traitement spécifique n'est recommandé en cas de lésions cutanées de grade 1-2.

RÉFÉRENCES

1. Hurwitz H, Fehrenbacher I, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. BV plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
2. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
3. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC). *ASCO 2007* (abstract 4029).
4. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, 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;25:1670-6.
5. Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Safety Profile and Management of Adverse Events. *Semin Oncol* 2007;33:26-34.
6. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-80
7. Kretzschmar A, Cunningham D, Di Bartolomeo M et al. Incidence of gastrointestinal perforations and bleeding in patients starting bevacizumab treatment in first-line metastatic CRC without primary tumour resection- preliminary results from first beat. *ASCO GI 2006 abs* :248
8. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, Marrapese G, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005;6:279-86.
9. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al: KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5
10. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of *KRAS* mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1166-9.
11. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23:1803-10.
12. Hebbar M, Wacrenier A, Desauw C, Romano O, Cattani S, Triboulet JP. Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2006;17:855-7.
13. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
14. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.

Tableau 1. Classification du grade de l'HTA

Grade 1 : Patient asymptomatique, augmentation transitoire (< 24h) de plus de 20 mm Hg (diastolique) ou à plus de 150/100 mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale.

Grade 2 : Augmentation récidivante, persistante (> 24h) ou symptomatique de plus de 20 mm Hg (diastolique) ou à plus de 150/100 mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale.

Grade 3 : Nécessité d'au moins deux antihypertenseurs ou d'une intensification du traitement en cours. Le traitement par bevacizumab devra être suspendu en cas d'HTA persistante ou symptomatique, et définitivement arrêté si la pression artérielle n'est pas contrôlée

Grade 4 : Complications aiguës (AVC, infarctus, crise hypertensive)

Grade 5 : Mort cardiovasculaire

Tableau 2. Classification de la toxicité cutanée aux anti-EGFR

Grade 1 : Eruption maculopapuleuse à disposition acnéiforme asymptomatique

Grade 2 : Eruption maculopapustuleuse prurigineuse atteignant moins de 50 % de la surface corporelle

Grade 3 : Eruption maculopapustuleuse douloureuse confluyente atteignant plus de 50 % de la surface corporelle

Grade 4 : Toxidermie desquamative, ulcérée diffuse menaçant le pronostic vital

Grade 5 : Mort cardiovasculaire

D'après le National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0