

LES AUTEURS NOUS EXPLIQUENT...

Cette rubrique est destinée aux auteurs qui, ayant publié un travail original dans une revue internationale, désirent le porter à la connaissance d'un public francophone. Un résumé et une analyse commentée des auteurs sont alors proposés.

Publication de l'étude CHOC (Carcinome Hépatocellulaire Octréotide)

Traitement du carcinome hépatocellulaire évolué par octréotide-retard : essai multicentrique phase III randomisé en double aveugle octréotide-retard vs placebo

Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: A phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study

Jean-Claude Barbare, Olivier Bouché, Franck Bonnetain, Laetitia Dahan, Catherine Lombard-Bohas, Roger Faroux, Jean-Luc Raoul, Stéphane Cattan, Alain Lemoine, Jean-Frédéric Blanc, Jean-Pierre Bronowicki, Jean-Pierre Zarski, Sophie Cazorla, Dany Gargot, Thierry Thévenot, Emmanuel Diaz, Anne Bastie, Thomas Aparicio, Laurent Bedenne

FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) et ANGH (Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux généraux)
European Journal of Cancer 2009;45:1788-97.

■ Résumé

Un essai randomisé comparant octréotide et absence de traitement spécifique chez des malades atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) évolué avait précédemment montré un bénéfice

en termes de survie globale chez les patients traités [1]. Le but de l'étude ici relatée a été d'évaluer ce bénéfice dans un essai randomisé multicentrique incluant un nombre suffisant de patients.

■ Patients et méthodes

Deux cent soixante-douze (272) patients atteints de CHC ne relevant pas d'un traitement spécifique de la tumeur, ou récidivant après un tel traitement, ont été randomisés pour recevoir, en injection IM une fois par mois, soit 30 mg d'octréotide retard, soit un placebo, pendant une durée maximum de 2 ans.

octréotide et de 7,03 mois (IC 95 % ; 5,43-8,53) chez les patients sous placebo ($p = 0,34$).

- La durée de survie sans progression n'était pas non plus différente dans les deux groupes ($p = 0,26$).
- Chez les patients recevant de l'octréotide, il n'a pas été constaté de réponse objective mais 33 % d'entre eux ont bénéficié d'une stabilisation tumorale pendant une durée moyenne de 5,5 mois (IC 95 % ; 1,1-9,9). Il a été constaté, en revanche, une réponse objective chez 4 patients traités par placebo.
- La médiane du temps jusqu'à détérioration définitive de la qualité de vie (évaluée par le score QLQ-C30) a été de

■ Résultats

- À la date de l'analyse finale, la médiane de survie globale était de 6,53 mois (IC 95 % ; 4,8-8,3) chez les patients traités par

2,3 mois (IC 95 % ; CI : 1,4-3,7) chez les patients traités, et de 4 mois (IC 95 % ; 2,2-5,7) chez les patients sous placebo ($p = 0,09$).

- L'octréotide a été bien toléré avec 7 patients ayant présenté des effets indésirables graves possiblement dus à son administration ; il n'a pas été constaté de cas d'hématomes au point d'injection ou de cholécystite.

■ Conclusion

Chez les patients atteints de CHC évolués, l'administration d'octréotide retard entraîne peu d'effets indésirables, n'améliore pas la survie globale et pourrait avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients.

■ Commentaires

L'union fait la force

Grâce à la mobilisation exemplaire des investigateurs de groupes coopérateurs nationaux (FFCD, ANGH) en lien avec l'industrie (Novartis Pharma, promoteur de l'essai), il a été possible d'inclure, en 14 mois, 272 patients dans cet essai randomisé, malgré l'utilisation d'un placebo et d'injections IM chez des patients atteints de cirrhose ; il est donc possible de réaliser, en France, les essais de grande envergure et, à niveau de preuve élevé, souhaités actuellement par l'INCa.

Il faut beaucoup de temps (et d'énergie) pour réaliser de tels essais

Le caractère « décalé » de la publication des résultats de l'essai CHOC (Carcinome Hépatocellulaire OCTréotide) dont le rationnel date évidemment de l'ère « pré-sorafénibienne », s'explique par quelques dates : publication d'un essai « positif » en 1998 ; initiation de l'essai en 2001 ; inclusions en 2002-2003 ; analyse finale en 2005 ; première communication en 2008 ; publication en 2009 ! Cela doit conduire, d'une part, à renforcer les structures d'interface et d'aide à la recherche de financements, à favoriser l'aide à la publication, et met en évidence, d'autre part, le besoin de développer de nouvelles méthodologies permettant d'inclure moins de patients tout en conservant un niveau de preuve élevé.

L'octréotide n'est pas un traitement efficace du CHC évolué

La mise en évidence d'une surexpression de récepteurs à la Somatostatine dans un grand nombre de cas de CHC et un premier essai randomisé ayant inclus seulement 58 patients, et suggérant un triplement de la médiane de survie sous traitement [1], ont justifié la réalisation de grands essais randomisés. Deux essais randomisés ayant une puissance suffisante, et la présente étude, ont en fait montré que ce médicament n'augmentait pas

la durée de survie globale [2,3]. Une méta-analyse n'est pas nécessaire pour conclure que l'octréotide ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de CHC. Les résultats positifs de certaines études antérieures s'expliquent par des biais méthodologiques. En revanche, les raisons pour lesquelles le médicament est inefficace ne sont pas claires ; on peut juste remarquer que les essais évaluant des médicaments consistant à interagir sur des récepteurs « hormonaux » présents dans la tumeur se sont révélés des échecs (tamoxifène, anti-androgènes...). Place aux thérapies ciblées dans le CHC !

L'évaluation des dérivés de la somatostatine est-elle terminée ?

En premier lieu, il est nécessaire d'exploiter tous les renseignements fournis par cet essai ; l'analyse plus fine de la qualité de vie, et des raisons de sa détérioration sous traitement, est en cours, de même que la recherche de validation et d'explication éventuelle pour un curieux effet centre constaté, l'absence d'effet du médicament dans les grands centres, et l'effet délétère sur la survie dans les petits centres (résultats non publiés) ; la base de données de la FFCD, constituée des 800 patients inclus dans les essais de traitements palliatifs, a été exploitée, entre autres, pour l'évaluation des classifications pronostiques et de la qualité de vie [4,5]. En second lieu, un essai randomisé grec de petit effectif a suggéré un effet bénéfique sur la survie en cas d'octréoscan positif [6]. S'il existe un moyen fiable et simple de détecter l'activation de certains récepteurs à la somatostatine dans les CHC, l'évaluation de l'octréotide chez des patients ainsi sélectionnés, éventuellement en association avec une thérapie ciblée, pourrait être une piste intéressante.

■ Références

1. Kouroumalis E, Skordilis P, Themros K, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 1998;42:442-7.
2. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, et al. A randomized placebo controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36:687-91.
3. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, et al. for the HECTOR Study Group. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study. *Hepatology* 2007;45:9-15.
4. Bonnetain F, Paoletti X, Collette S, et al. Quality of life as a prognostic factor of overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from two French clinical trials. *Qual Life Res* 2008;17:831-43.
5. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol* 2008;19:1117-26.
6. Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K, et al. Long acting octreotide in the treatment of advanced hepatocellular cancer and overexpression of somatostatin receptors: randomized placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2007;13:3164-70.