

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.

Chimiothérapie des adénocarcinomes avancés de l'intestin grêle : étude AGEO multicentrique

Chemotherapy of advanced small bowel adenocarcinoma: A multicenter AGEO study

Aziz Zaanan, Laurent Costes, Mélanie Gauthier, David Malka, Christophe Locher, Emmanuel Mitry, David Tougeron, Thierry Lecomte, Jean-Marc Gornet, Iradj Sobhani, Valérie Moulin, Pauline Afchain, Julien Taïeb, Franck Bonnetain, Thomas Aparicio.

Ann Oncol 2010; Sep;21(9):1786-93.
aziz.zaanan@gmail.com

■ Résumé

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle (AIG) sont des tumeurs rares et de mauvais pronostic à un stade avancé. Les données publiées concernant l'efficacité de la chimiothérapie palliative sont peu nombreuses. Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différents protocoles « modernes » de chimiothérapie et de comparer l'efficacité des chimiothérapies à base de sels de platine dans le traitement de première ligne des AIG avancés. Cette étude rétrospective multicentrique a inclus 93 patients (sexe masculin : 53 % ; âge médian : 56 ans ; site primitif duodénal : 53 %) avec un AIG avancé (métastatique : 86 %) traités par LV5FU2 (n = 10), FOLFOX (n = 48), FOLFIRI (n = 19) ou LV5FU2-cisplatine (n = 16). Le taux de toxicité grade 3-4 était significativement plus fréquent dans le groupe de patients traités par LV5FU2-cisplatine (75 %) comparativement aux autres groupes de patients ($p = 0,001$). Les médianes de survie sans progression (SSP) étaient de 7,7 ; 6,9 ; 6,0 et 4,8 mois ($p = 0,16$) et les médianes de survie globale (SG) étaient de 13,5 ; 17,8 ; 10,6 et

9,3 mois ($p = 0,25$) pour les quatre groupes de patients traités par LV5FU2, FOLFOX, FOLFIRI et LV5FU2-cisplatine, respectivement. En analyse multivariée, l'indice de performance OMS à 2 ($p < 0,0001$) ainsi que des taux élevés d'ACE ($p = 0,02$) et de CA 19-9 ($p = 0,03$) avant traitement étaient les seuls facteurs indépendants significativement associés à un mauvais pronostic. Dans le sous-groupe de patients traités par sels de platine, ceux qui ont reçu une chimiothérapie par FOLFOX avaient de meilleures SSP et SG que les patients traités par LV5FU2-cisplatine. En analyse multivariée, le traitement par FOLFOX était un facteur significatif et indépendant de survie prolongée en termes de SSP ($p < 0,0001$) et SG ($p = 0,02$). Ainsi, cette étude, la plus grande rapportée à ce jour, suggère d'une part que l'indice de performance OMS et les taux d'ACE et CA 19-9 avant traitement sont des facteurs pronostiques indépendants de survie et, d'autre part que la chimiothérapie par FOLFOX est le traitement de choix en première ligne des AIG avancés.

■ Introduction

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle (AIG) sont des tumeurs rares et de mauvais pronostic à un stade avancé [1]. Les données publiées concernant l'efficacité de la chimiothérapie palliative sont

peu nombreuses. Quelques études suggèrent que la chimiothérapie permet un allongement de survie globale (SG), mais il n'existe pas de standard thérapeutique en l'absence d'étude randomisée [2,3]. Les résultats des études rétrospectives, évaluant différents protocoles de chimiothérapie, ont montré des

médianes de SG variant de 8 à 18 mois et des taux de réponse objective (RO) entre 5 % et 37 % [3-7]. Récemment, une étude rétrospective réalisée sur 80 patients a montré qu'une association 5-FU et sels de platine était supérieure aux autres protocoles de chimiothérapie utilisés dans cette étude, en termes de taux de RO et de survie sans progression (SSP) [8]. Cependant, cette étude n'a pas comparé l'efficacité des différents sels de platine utilisés (cisplatine, oxaliplatine, carboplatine) [9].

■ Objectif

Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différents protocoles « modernes » de chimiothérapie, et de comparer l'efficacité des chimiothérapies à base de sels de platine dans le traitement de première ligne des AIG avancés.

■ Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique (13 centres) ayant inclus consécutivement, entre novembre 1996 et février 2008, tous les patients présentant un AIG localement avancé ou métastatique, histologiquement prouvé, et traités en première ligne par une chimiothérapie à base de 5-FU seul ou en association avec de l'irinotécan, du cisplatine ou de l'oxaliplatine. Les tumeurs ampullaires ou péri-ampullaires étaient exclues de l'étude.

Nous avons recueilli les caractéristiques cliniques, biologiques et tumorales des patients, les chimiothérapies et le nombre de cures administrées, les données de toxicité, de réponse tumorale et les dates de progression de la maladie et/ou de décès.

■ Résultats

Cette étude a inclus 93 patients (sexe masculin : 53 % ; âge médian : 56 ans ; site primitif duodénal : 53 %) avec un AIG

avancé (métastatique : 86 %) traités par LV5FU2 (n = 10), FOLFOX (n = 48), FOLFIRI (n = 19) ou LV5FU2-cisplatine (n = 16). Le taux de toxicité grade 3-4 était significativement plus fréquent dans le groupe de patients traités par LV5FU2-cisplatine (75 %) comparativement aux autres groupes de patients ($p = 0,001$). Le taux de RO était de 0 %, 34 %, 9 % et 31 % pour les groupes de patients traités par LV5FU2, FOLFOX, FOLFIRI et LV5FU2-cisplatine, respectivement ($p = 0,18$). Les médianes de SSP étaient de 7,7 ; 6,9 ; 6,0 ; et 4,8 mois ($p = 0,16$) et les médianes de SG étaient de 13,5 ; 17,8 ; 10,6 ; et 9,3 mois ($p = 0,25$) pour les quatre groupes de patients traités par LV5FU2, FOLFOX, FOLFIRI et LV5FU2-cisplatine, respectivement (Fig. 1). En analyse multivariée, l'indice de performance OMS à 2 ($p < 0,0001$) ainsi que des taux élevés d'ACE ($p = 0,02$) et de CA 19-9 ($p = 0,03$) avant traitement, étaient les seuls facteurs indépendants significativement associés à un mauvais pronostic. Dans le sous-groupe de patients traités par sels de platine, ceux qui ont reçu une chimiothérapie par FOLFOX avaient de meilleures SSP et SG que les patients traités par LV5FU2-cisplatine (Fig. 2). En analyse multivariée, le traitement par FOLFOX était un facteur significatif et indépendant de survie prolongée en termes de SSP ($p < 0,0001$) et SG ($p = 0,02$).

■ Discussion

Cette large étude rétrospective multicentrique a montré que l'indice de performance ainsi que les taux d'ACE et CA 19-9 étaient les seuls facteurs pronostiques indépendants de survie. L'indice de performance OMS avait déjà été identifié antérieurement comme un facteur pronostique indépendant [3], mais pas les marqueurs ACE et CA 19-9. La chimiothérapie par FOLFOX a permis les meilleures survies comparativement aux autres schémas de traitement sans, toutefois, atteindre une différence significative, probablement du fait d'un manque de puissance

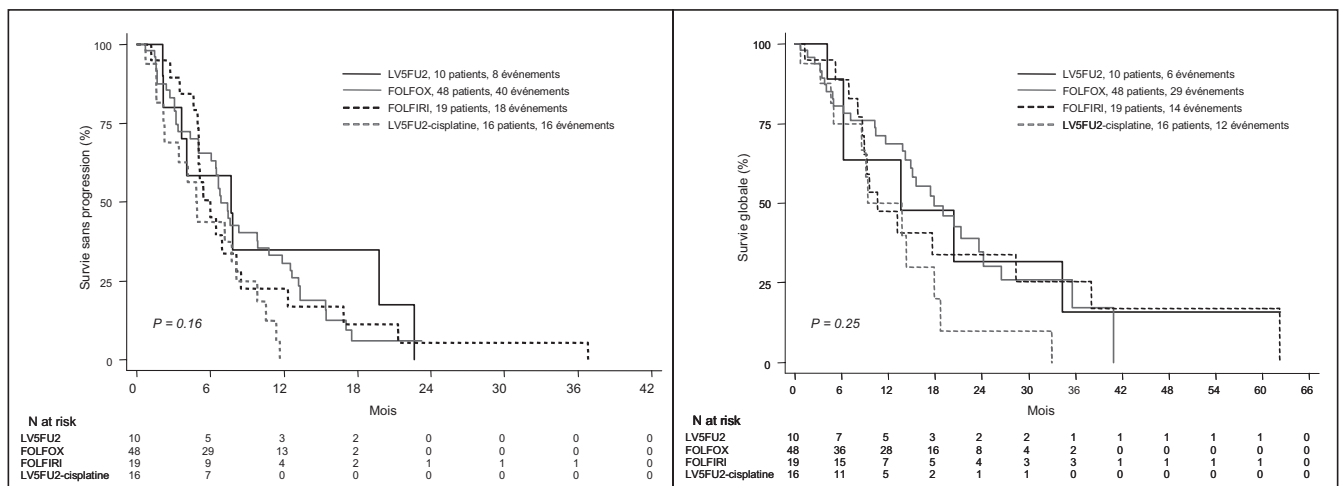


Figure 1
Courbes de survie sans progression et survie globale en fonction du type de chimiothérapie pour l'ensemble de la population

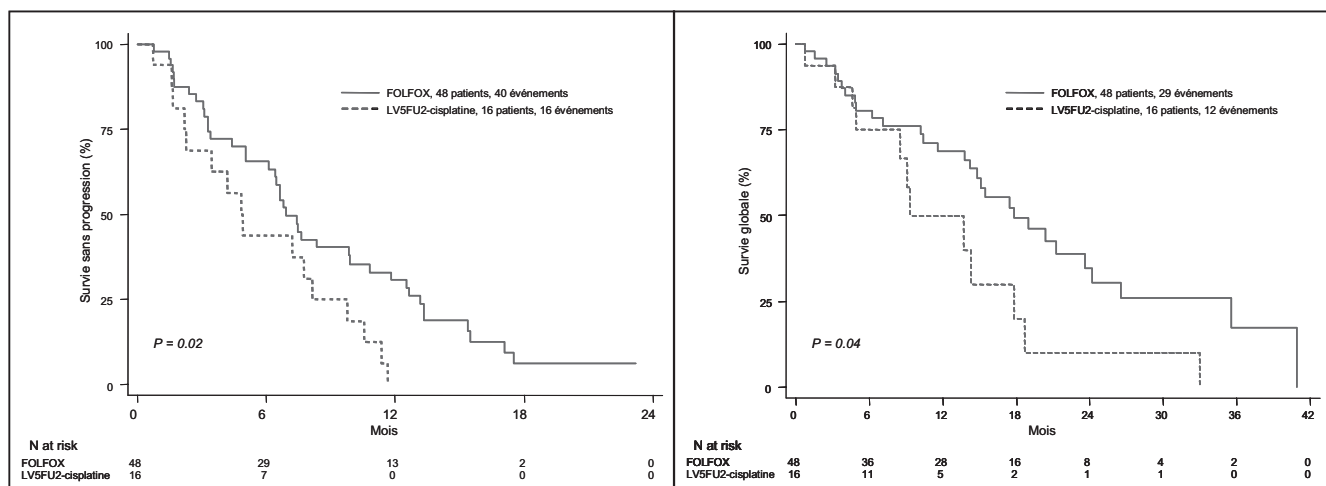


Figure 2
Courbes de survie sans progression et survie globale en fonction du type de chimiothérapie pour le sous-groupe de patients traités par sels de platine

statistique. La médiane de SG des patients traités par FOLFOX (17 mois) est globalement similaire à celle rapportée pour les patients atteints d'un cancer colorectal avancé traités par la même chimiothérapie (16 mois) [10].

Paradoxalement, les patients traités par monothérapie (LV5FU2 seul) avaient une SSP et une SG meilleures que celles des patients traités par une bithérapie autre que FOLFOX. Les bithérapies par FOLFIRI ou LV5FU2-cisplatin seraient ainsi peu efficaces en première ligne de traitement des AIG. Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec précaution compte tenu des faibles effectifs de patients, et de l'absence de résultats statistiquement significatifs.

Dans le sous-groupe de patients traités par sels de platine, la chimiothérapie par FOLFOX était associée à une SSP et une SG meilleures qu'avec le traitement par LV5FU2-cisplatin. En analyse multivariée, la chimiothérapie par FOLFOX était un facteur prédictif indépendant de SSP ($p < 0,0001$) et de SG ($p = 0,02$). Une étude de phase II, chez 30 patients avec AIG ou ampullome vésiculaire avancé traités par capécitabine et oxaliplatine, a montré des résultats intéressants avec un taux de RO de 50 % et des médianes de SSP de 11 mois et de SG de 20 mois [11]. Ces résultats suggèrent, à l'instar des cancers colorectaux que, parmi les différents sels de platine, les AIG seraient plus sensibles à l'oxaliplatine qu'au cisplatine.

Le principal défi, dans l'avenir, sera d'identifier les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse des AIG afin d'en prédire le pronostic et/ou la chimiosensibilité aux agents anticancéreux. Le rôle des agents ciblés (inhibiteurs de l'EGFR, antiangiogéniques) n'a pas encore été évalué dans le traitement des AIG. Overman *et al.* ont observé une surexpression fréquente de EGFR et VEGF en cas d'AIG [12]. L'utilisation des anti-EGFR pourrait être d'autant plus intéressante que les mutations de KRAS

semblent moins fréquentes dans les AIG que dans les cancers colorectaux [13].

Conclusion

Cette étude multicentrique, la plus grande rapportée à ce jour, suggère d'une part que l'indice de performance OMS et les taux d'ACE et CA 19-9 avant traitement sont des facteurs pronostiques indépendants de survie et, d'autre part, que la chimiothérapie par FOLFOX est le traitement de choix en première ligne palliative.

Perspectives

Toujours à partir de cette cohorte de l'AGEO (Association des Gastro-Entérologues Oncologues), nous avons évalué l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie palliative par FOLFIRI en deuxième ligne de traitement après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine [14]. En outre, un financement PHRC a été accepté pour la réalisation d'une étude visant à chercher les altérations génétiques impliquées dans la cancérogenèse de l'intestin grêle (KRAS, β -caténine, BRAF, MSI, p53...). Ces anomalies seront corrélées aux données cliniques (localisation tumorale, stade tumoral, site métastatique...), de survie et de réponse au traitement. Enfin, basée sur les données de l'étude AGE0, une étude de cohorte prospective nationale (cohorte NADEGE) est actuellement en cours, et évalue l'efficacité de la chimiothérapie par FOLFOX (protocole de chimiothérapie recommandé) dans le traitement adjuvant et palliatif des AIG. Les cliniciens prenant en charge les patients avec AIG diagnostiqué après le 09/01/2009 sont invités à se connecter sur le site www.cohorte-nadege.com pour participer à cette étude de cohorte.

■ Références

1. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer* 1999;86:2693-706.
2. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004;101:518-26.
3. Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, Oza A, Burkes RL, Siu LL, et al. Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases. *Am J Clin Oncol* 2006;29:225-31.
4. Crawley C, Ross P, Norman A, Hill A, Cunningham D. The Royal Marsden experience of a small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 1998;78:508-10.
5. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005;10:132-7.
6. Jigyasu D, Bedikian AY, Strohlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer* 1984;53:23-5.
7. Locher C, Malka D, Boige V, Lebray P, Elias D, Lasser P, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology* 2005;69:290-4.
8. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman D, Morris J, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2008;113:2038-45.
9. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:573-84.
10. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
11. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27:2598-603.
12. Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S, Wen S, Abbruzzese JL, Wolff R, et al. Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine. *Br J Cancer* 2010;102:144-50.
13. Nishiyama K, Yao T, Yonemasu H, Yamaguchi K, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Overexpression of p53 protein and point mutation of K-ras genes in primary carcinoma of the small intestine. *Oncol Rep* 2002;9:293-300.
14. Aparicio T, Zaanani A, Liegard M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Bidault A, Tougeron D, Lecomte T, Sobhani I, Mitry E, Taieb J, Bonnetain F. FOLFIRI en 2^e ligne de traitement des adénocarcinomes de l'intestin grêle avancés : étude rétrospective multicentrique de l'AGEO. *JFHOD* 2010, P312, 26 mars 2010.