



QUAND LA CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE EST-ELLE UTILE EN CANCEROLOGIE DIGESTIVE ?

Pascal HAMMEL

Fédération Médico-Chirurgicale d'Hépatogastroentérologie

Hôpital Beaujon

100, Bld du Général Leclerc

92118 CLICHY cedex

pascal.hammel@bjn.aphp.fr

Introduction

Le traitement chirurgical était le seul traitement potentiellement curatif des cancers digestifs jusque dans les années 70. Mais la survie médiocre des malades opérés, les progrès médicaux avec l'utilisation optimisée de molécules de chimiothérapie anciennes telles que le 5-fluorouracile (5-FU) et cisplatine, l'arrivée de nouveaux produits actifs (irinotécan, nouveaux sels de platine, taxanes, anti-EGFR, anti-angiogéniques...), et l'amélioration des techniques radiothérapie, ont incité à « encadrer » le geste chirurgical par un traitement médical pour augmenter les chances de guérison.

On entend par chimiothérapie *adjuvante*, un traitement réalisé chez un malade dont la tumeur a été enlevée en totalité. Le terme impropre - mais communément utilisé - de chimiothérapie *néo-adjuvante* a trait aux traitements pré-opératoires ayant pour but d'améliorer l'efficacité de la chirurgie, par exemple en faisant diminuer une masse tumorale lorsque la résécabilité paraît « limite » (ex : métastases hépatiques d'un cancer colorectal).

Cette synthèse sera volontairement limitée aux cancers digestifs les plus fréquents (côlon, estomac, pancréas) et pour lesquels les développements de chimiothérapie ou radio-chimiothérapie adjuvante ont été les plus nombreux au cours des années passées.

1- Cancer du côlon

Traitement adjuvant

A- Stade III

Depuis l'essai de Moertel et al. (1) publié en 1990, l'utilité d'une chimiothérapie adjuvante chez les malades opérés d'un cancer du côlon stade III n'est plus contestée. Ce travail montrait une diminution du risque de rechute (- 40 %) et de décès (- 33 %) avec une chimiothérapie adjuvante associant 5-FU et lévamisole. Le schéma LV5FU2, administré de façon bi-mensuelle pendant 6 mois, est devenu le traitement de référence en France (2). Le traitement adjuvant augmente les chances de guérison à 5 ans de 15 % par rapport à la chirurgie seule (3). Récemment, l'essai appelé MOSAIC, testant l'association de 5-FU, d'acide folinique et d'oxaliplatine (85 mg/m²) appelée FOLFOX 4, montrait une amélioration significative de la survie sans récurrence tumorale à 3 ans (de 65,3 % à 72,2 %) par rapport au schéma LV5FU2 seul (4). Cela correspondait à une diminution de 24 % du risque de récurrence tumorale au prix d'une toxicité acceptable : mortalité (toutes causes confondues) : 0,5 %, neutropénie avec fièvre : < 2 %, vomissements : 6 %, neuropathie : 12 % (qui persistait chez 1 % des malades après un an). L'A.M.M. pour ce traitement a été obtenu pour l'Europe au mois de septembre 2004. Malgré l'absence de données sur la survie à 5 ans, il fait partie des recommandations éditées en 2005 par la Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD).

Les précurseurs oraux du 5-FU (fluoropyrimidines) pourraient, dans un avenir proche, constituer une alternative au 5-FU administré par voie intra-veineuse. L'utilisation de la capécitabine ou de l'UFT en situation adjuvante s'est avérée aussi efficace que celle du 5-FU intraveineux. Deux essais portant chacun sur plus de 1900 malades (X-ACT et NSABP) ont montré des taux de survie sans récurrence (essai capécitabine) et de survie globale (essai avec UFT) identiques à ceux obtenus avec le 5-FU en perfusion (3). Le seul effet secondaire plus marqué avec la capécitabine qu'avec le 5-FU en perfusion est le syndrome main-pied. L'essai AVANT des Laboratoires Roche testera prochainement l'efficacité de la combinaison 5-FU + oxaliplatine seule ou associée au bevacizumab (Avastin®). Deux modalités d'administration du 5-FU seront testées (perfusion ou voie orale avec capécitabine).

B- Stade II

Les malades opérés pour un cancer sans atteinte ganglionnaire (stade II) doivent-ils recevoir une chimiothérapie adjuvante ? Peu d'études sont disponibles sur le sujet. En effet, il faut des effectifs très importants de malades pour montrer un gain de survie des malades ayant une tumeur stade II avec une nouvelle chimiothérapie du fait du pronostic spontanément favorable de ce cancer (75-80 % de survie à 5 ans). Les méta-analyses du NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) et IMPACT (*International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials*) portant sur 9 études montraient des résultats contradictoires (3, 5, 6). Dans une autre méta-analyse récente (7), des auteurs japonais concluaient à l'efficacité des fluoropyrimidines en situation adjuvante avec un gain de survie à 5 ans de 10 %. Le bénéfice était identique pour des cancers stade I, II ou III (7). Dans l'essai MOSAIC, le gain de survie sans récurrence à 3 ans n'était de 2,7 % pour les malades stade II traités par FOLFOX 4, sachant que les malades de l'autre bras recevaient une chimiothérapie déjà potentiellement efficace (LV5FU2)(4). Des résultats identiques ont été rapportés dans l'étude anglaise QUASAR présentée lors du congrès de l'ASCO en 2004 sous forme de résumé (8) : 3 % d'amélioration en valeur absolue pour la survie globale, 4 % pour la survie sans récurrence. Les tests d'interaction des essais LIMP, QUASAR et NSABP ont montré que malades ayant un cancer stade II avaient, grâce au traitement adjuvant, une diminution relative de mortalité identique à celle des malades stade III (9). Dans l'étude MOSAIC, un gain sur la survie appréciable (+ 28 %) existait en cas de cancer stade II dit de « haut risque » (stade T4, perforation, tumeur peu différenciée, invasion veineuse ou lymphatique, ou nombre de ganglions examinés < 10) (4).

Au total, les malades ayant un stade II « haut risque » pourraient être traités en adjuvant, selon les recommandations de l'ASCO 2004 (American Society of Clinical Oncology)(10), après avoir été informés du rapport risque/bénéfice. Dans les autres cas, l'inclusion dans un

essai paraît souhaitable (par exemple : essai FFCD-PETACC 4 : après chirurgie surveillance vs FOLFIRI 6 mois, associé à étude biologique des facteurs de pronostic et de réponse à la chimiothérapie).

C- Métastases hépatiques

En situation adjuvante après résection de métastases hépatiques, deux essais portant sur près de 300 malades, ont comparé une chimiothérapie avec 5-FU-acide folinique vs surveillance. Il existait une tendance à l'amélioration de la durée de survie sans récurrence chez les malades traités. Le bénéfice de cette attitude est probable mais non clairement démontré (RPC pour le traitement des métastases hépatiques 2003).

Traitement néoadjuvant

Dans l'étude d'Adam et al. (11), l'administration d'une chimiothérapie (bi-thérapie) à des malades ayant des métastases hépatiques initialement irrésécables permettait de proposer secondairement un traitement chirurgical à 12,5 % d'entre eux. Malgré un taux élevé de récurrences post-opératoires, la survie à 5 ans de était de 33 %. En analyse multivariée, quatre facteurs pré-opératoires indépendants étaient associés à un mauvais pronostic : tumeur primitive rectale, présence de plus de 3 métastases hépatiques, métastase de taille >10 cm, et CA 19-9 >100 U/mL. La survie ajustée à 5 ans était de 59 %, 30 %, 7 % et 0 selon qu'il existait 0, 1, 2, 3 ou 4 des ces facteurs, respectivement (11).

Valeur pronostique des altérations génétiques

Statut MSI

Environ 15 % des cancers coliques sporadiques présentent une forte instabilité des microsatellites. Le pronostic spontané de ces cancers MSI + est meilleur que celui des cancers sans instabilité (MSI -). En revanche, la chimiothérapie adjuvante semble plus efficace en cas de phénotype avec faible instabilité des microsatellites (12).

Perte d'hétérozygotie 18 q

Deux études ont montré un gain de survie de 25 % à 40% chez les malades dont la tumeur gardait une copie du bras long du chromosome 18 par rapport à ceux qui perdaient les deux copies par délétion. Le meilleur pronostic s'observait qu'il y ait eu ou non une chimiothérapie adjuvante (13).

2- Cancer de l'estomac

Traitement adjuvant

Les cancers gastriques sont chimio-sensibles mais l'efficacité de la chimiothérapie seule est seulement démontrée en situation métastatique ou d'inextirpabilité. En situation adjuvante, les essais de chimiothérapie seule n'ont pas, jusqu'à présent, fait la preuve de leur utilité (3). Aux Etats-Unis, le traitement adjuvant standard est une radio-chimiothérapie selon le protocole de MacDonald (14). L'essai éponyme comparait, chez les malades ayant été opérés pour un adénocarcinome gastrique, une radio-chimiothérapie adjuvante (association 5-FU + acide folinique et radiothérapie 45 Gy) à une simple surveillance. Les effets secondaires de ce traitement n'étaient pas négligeables (toxicité hématologique de grade III : 41 % et de grade IV : 32 %, décès : 1 %). Le délai avant récurrence tumorale (30 mois vs 19 mois, $p < 0,0001$) et la survie médiane (35 mois vs 28 mois, $p = 0,01$) étaient en faveur de la radio-chimiothérapie. Cette étude était critiquée en raison du taux élevé (54 %) de malades ayant eu un curage ganglionnaire standard (D1) incomplet, le traitement adjuvant ayant pu contribuer à « rattraper » une chirurgie insuffisante. Une analyse multivariée n'a pas retrouvé d'interaction entre l'effet favorable du traitement adjuvant et le type de curage ganglionnaire. Cependant, la puissance statistique était faible, notamment en raison du petit effectif de malades ayant eu un curage de type D2.

Ce traitement ne constitue pas un standard en France. Dans les recommandations de la FFCD, il est proposé qu'en dehors d'un essai, la radio-chimiothérapie post-opératoire soit discutée chez un sujet jeune, bien informé et non dénutri lorsque le curage ganglionnaire a été insuffisant (< 15 ganglions examinés) ou en cas d'envahissement ganglionnaire important (N2 ou N3). Le radiothérapeute doit être conscient de la toxicité potentielle du traitement. La surveillance nutritionnelle doit être rigoureuse. Le schéma FUFOL utilisé dans l'essai de MacDonald peut être remplacé par le LV5FU2. Un projet de phase III européen (PETACC) va comparer chirurgie seule vs radio-chimiothérapie post-opératoire avec association dite DCF (docétaxel, cisplatine, 5-FU).

Traitement néo-adjuvant

Les malades ayant un cancer résecable doivent actuellement être opérés sans chimiothérapie pré-opératoire. En effet, l'utilité d'un traitement néo-adjuvant n'est pas prouvée. On attend les résultats définitifs de l'essai MAGIC et de l'essai FFCD-FNCLCC 9703. La FFCD construit actuellement un essai de phase II-III inter-groupes randomisé : traitement pré-opératoire par chimiothérapie puis radio-chimiothérapie vs radio-chimiothérapie post-opératoire seule.

3- Cancer du pancréas

Traitement adjuvant

Pour essayer d'améliorer le pronostic médiocre des malades opérés pour un cancer du pancréas, plusieurs essais de chimiothérapie sans ou avec radiothérapie ont été réalisés. Le premier essai positif a été effectué il y a 20 ans par le *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG). Dans cette petite série (42 malades), le taux de survie à 2 ans était supérieur chez les malades traités par 5-FU et une irradiation de 40 Gy (42 % vs 18 %, $p < 0,03$) (15). L'essai européen ESPAC1 portait sur plus de 500 malades traités selon un plan factoriel par chirurgie seule, ou suivi de chimiothérapie, radiothérapie ou chimio-radiothérapie (16). La chimiothérapie par 5-FU apportait un bénéfice en terme de survie (15,3 mois vs 9 mois, 21 % vs 8 % de survie à 5 ans) par rapport au bras sans chimiothérapie. La radiothérapie n'avait pas d'effet bénéfique. Cet essai a fait couler beaucoup d'encre, notamment en raison des modalités critiquables de la radiothérapie. L'essai suivant (AURC-ESPAC 3) comparera deux types de chimiothérapie adjuvante (gemcitabine vs 5-FU + acide folinique). Ainsi, l'administration d'une chimiothérapie post-opératoire est devenue difficilement contournable (En France : accord d'experts). Hors essai, on peut utiliser le 5-FU ou la gemcitabine. Cependant, la place d'une radiothérapie moderne associée à la gemcitabine sera à nouveau évaluée dans l'essai EORTC-FFCD qui comparera l'administration post-opératoire de gemcitabine seule vs 6 cycles de gemcitabine suivis d'une radiothérapie sensibilisée par la même molécule.

Traitement néo-adjuvant

Le traitement néo-adjuvant du cancer du pancréas est à l'étude. Le principe en est d'essayer de détruire les cellules tumorales situées dans les ganglions péri-pancréatiques ou l'espace rétro-péritonéal pour diminuer le taux de récurrence après exérèse tumorale. Les arguments pour une telle stratégie sont 1) de traiter des cellules tumorales mieux oxygénées en pré- qu'en post-opératoire et 2) d'éviter aux malades ayant une diffusion tumorale rapide, avec apparition de métastases pendant la radio-chimiothérapie, une chirurgie inutile (environ 1/3 des cas). Dans une étude marseillaise portant sur 19 malades traités par 5-FU, cisplatine et radiothérapie préopératoire, une réponse histologique majeure sur la pièce opératoire était notée dans 25 % des cas, et une stérilisation tumorale complète 10 % des cas (17). Deux présentations aux Journées Francophones de Pathologie Digestive de 2004 (Mornex et al., données non publiées) allaient dans le même sens.

Il faut distinguer cette approche néo-adjuvante *stricto sensu* de l'administration d'une radio-chimiothérapie visant à rendre opérable les malades ayant, lors du bilan initial, une tumeur localement évoluée à l'évidence non extirpable d'emblée (ex : envahissement artériel). Cette

distinction est parfois subtile qui fait intervenir la qualité du bilan d'imagerie du bilan pré-opératoire et les limites que fixe habituellement l'équipe médico-chirurgicale pour considérer qu'une tumeur pancréatique est résécable.

Conclusions

Les indications d'une chimiothérapie adjuvante dans les cancers digestifs, associée ou non à une radiothérapie, augmentent et se précisent. L'avènement de nouvelles molécules actives devrait en renforcer l'efficacité dans les années à venir.

Bibliographie

1. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990;322:352-8.
2. André T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2896-903.
3. MacDonald JS. Clinical overview : adjuvant therapy of gastrointestinal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004 ;54 (Suppl 1):4-11.
4. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51
5. Erlichman C, Marsoni S, Seitz JF, et al. Event free and overall survival is increased by FUFA in resected B colon cancer : a pooled analysis of five randomized trials (RCTS) International multicentre pooled analysis of B2 colon cancers trials (IMPACT B2) investigators. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-63.
6. IMPACT investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-44.
7. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, et al. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004;22:484-92.
8. Gray RG, Barnwell J, Hills R, et al. QUASAR: a randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;23:246 (Abst 3501).
9. Buyse M, Piedbois P. Should Dukes'B patients receive adjuvant therapy ? A statistical perspective. *Semin Oncol* 2001;1:20-4.
10. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-19.
11. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-57.
12. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57.
13. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1196-206.

14. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
15. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
16. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
17. Moutardier V, Giovannini M, Lelong B, et al. A phase II single institutional experience with preoperative radiochemotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:531-9.