



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par
Peggy FOURNIER

le 25 juin 2007

**Cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan:
évaluation de facteurs cliniques prédictifs de réponse**

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur MA. BIGARD	}	Président
Mr le Professeur T. CONROY	}	Juge
Monsieur le Professeur M.HEBBAR	}	Directeur
Mme le Docteur L. CHONE	}	Juge

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biosémiologie, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSION

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétiologie)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymond SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHULLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nishet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Je dédie ce travail :

A mon président de thèse :

Monsieur le professeur Marc-andré BIGARD,

- Professeur de clinique des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition à la faculté de médecine de Nancy
- Chef de service des maladies de l'appareil digestifs et de la nutrition, hôpital Brabois, CHRU de Nancy

Pendant ces quatre années d'internat, j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement, votre disponibilité tant auprès de vos étudiants qu'auprès de vos patients, ainsi que votre sens de l'humour.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes juges et à mon directeur de thèse:

Monsieur le professeur Thierry CONROY,

- Professeur d'oncologie clinique à la faculté de médecine de Nancy

Je vous remercie de l'accueil que vous m'avez réservé dans votre service lors de la réalisation de ce travail et d'avoir pu mettre les moyens logistiques du Centre Alexis Vautrin à ma disposition.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, soyez en remercié.

A mon directeur de thèse :

Monsieur le professeur Mohamed HEBBAR,

- Professeur de cancérologie à la faculté de médecine de l'université de Lille II
- Chef de service d'oncologie médicale, hôpital Claude HURIEZ, CHRU de Lille.

J'ai été enchantée d'avoir pu bénéficier de votre enseignement pendant ces six mois.

Merci de votre accueil dans le service d'oncologie et de votre disponibilité quotidienne.

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et d'avoir été si présent tout au long de sa réalisation par vos conseils avisés.

Soyez assuré de toute ma gratitude.

Madame le Docteur Laurence CHONE,

- Praticien Hospitalier du service des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition, Hôpital Brabois, CHRU de Nancy.

Laurence, j'ai pu apprécier, durant ces quatre années d'internat, ta constante disponibilité, ton jugement clinique et tes conseils tant sur le plan professionnel que personnel.
Tu as été ma première « référence » en oncologie et j'en retiens une belle leçon d'humanité.
Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail :

Monsieur Charles FOURNIER (Département de statistiques du Centre Oscar Lambret, Lille.)

Monsieur le Pr A.Adenis (Centre Oscar Lambret)

Monsieur le Pr JP.Joly (Service de gastroentérologie et oncologie digestive-CHU Amiens)

Monsieur le Pr P. Michel, Monsieur le Dr F.Di Fiore, (Service de gastroentérologie unité d'oncologie digestive-Cancéropole Nordouest.-CHU Rouen)

Madame le Dr S.Walter (Oncologie médicale- CH Metz)

Monsieur le Dr P.Brucker (Unité de gastroentérologie-CH Briey)

Madame le Dr C. Giraud Centre léonard de Vinci- CH Douai

Monsieur le Dr L.Gasnault Centre Joliot Curie- Saint Martin-lez-Boulogne

Monsieur le Dr R.Pereira Clinique du Parc-Croix

Madame le Dr N.Deligny Clinique des dentelières-Valenciennes

Madame le Dr P. Maes Centre Bourgogne-Lille

Madame le Dr E. Rad Unité d'oncologie médicale-CH Roubaix

A Hugues,

Merci de ton soutien, de ton écoute et de la confiance que tu m'accordes
Merci pour le sourire que j'ai chaque matin que je pense à toi.
J'espère que la route sur laquelle nous nous sommes engagés ensemble sera
encore très longue.

A mes parents,

Pour votre patience, vos conseils et vos encouragements continus pendant
toutes ces années. Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir fait
découvrir l'un des plus beaux métiers qui soit.
Je suis fière d'être votre fille.

A mon grand-père,

Tu me manques,
Merci de cette si grande complicité qui rend ton départ encore plus difficile et
le souvenir de ton sourire impérissable.

A ma grand-mère,

Pour tout ce que j'ai toujours appris avec toi ; de Leconte de Lisle à Hugo...
Pour ton amour des belles choses et des beaux moments de la vie que tu nous
as transmis.
Tu es devenue encore plus indispensable aujourd'hui.

A Delphine,

Pour ces années de complicité, de vie sur des routes tellement parallèles.

A toute ma famille,

Arnaud, Stéphane, Domi, Michel, Hadrien, Manu et tous les autres.
(Vu le monde, je ne peux pas me permettre de citer chacun d'entre vous...
mais, bien entendu, le cœur y est !)

A Anne,

pour Poly-Jane, pour nos glaçons, et toutes ces versions du monde qu'on a pu
créer aux aubes de nos soirées.

A Cath,

pour Patti, pour ton joyeux rayonnement continu et pour exactement les mêmes
raisons que la sus-citée.

A Remi,

pour Alain B et pour Bowie, pour ces discussions jusqu'au bout de la nuit, et
tous ces rêves vécus.

A Béren,

Pour cette rencontre inattendue dans ces contrées lorraines
Est-ce la nostalgie des terrils qui nous a rapproché ?
J'espère que nos routes professionnelles continueront de se croiser, pour nos
routes personnelles, je ne m'inquiète pas !

A Alex, Elo (GP), Iza, Charles, Ro, Joul, Sam ,
pour Jimmy H, les Stones et tous les autres et surtout pour cette amitié qui
traversera les années, j'en suis certaine.

A Dorothee, Antoine, Edouard et MV,
la distance n'altérera pas la qualité de nos retrouvailles futures. Merci pour ces
quatre années passées avec vous, ces folles soirées nancéiennes et ces
magnifiques voyages partagés. Vivement le prochain !!

Merci bis à Béren et MV,
Pour leur patiente relecture de ce travail.

Au Docteur Olivier ROMANO,
Merci de ton accueil dans le service d'oncologie, de ta bonne humeur
légendaire, de ton enseignement tant professionnel qu'humain et de ton
coaching intensif.
Même si tout ça ne nous rendra pas Dalida !

Aux « vrais » Nancéiens, pour leur accueil :
Quiterie, PAG, Valérie, Milou, Thié, Audrey, Noëlle...

Aux autres « faux » Nancéiens :
Rémy , Oliv , Valérie , Benoît , Anne-Claire , Sinan ...

Au Professeur Antoine DRIZENKO,
Merci de tout ce que tu m'as appris sur moi-même et de ton aide précieuse.

A Bruno,
A Christine,
Sans qui je ne serai certainement pas là aujourd'hui,
En souvenir de samedi inoubliables.

Au Docteur COURRIER,
Pour sa patience angélique, pour tout l'enseignement qu'il m'a apporté et pour
la petite voix, qu'à chaque endoscopie, dans 20 ans encore, j'entendrai...

Au Professeur PARIS,
au Docteur DHARANCY,
au Docteur BORUCHOWICZ,
qui m'ont fait vivre mes premiers « émois gastro-entérologiques ».

Avec toute mon affection.

Remerciements particuliers :

A toute l'équipe paramédicale du service d'hépatogastroentérologie de Nancy pour ces trois années de collaboration et tout particulièrement à l'équipe du secteur 1, en souvenir de moments aussi intenses en travail qu'en joie de vivre.
Aux infirmières du service d'oncologie médicale de l'hôpital Claude HURIEZ au CHRU de Lille, pour ce semestre de travail et de bonne humeur.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et je n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque et les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

PLAN

INTRODUCTION

1. ÉPIDÉMIOLOGIE-FACTEURS DE RISQUE DU CANCER COLORECTAL...p20

A-ÉPIDÉMIOLOGIE

B-FACTEURS DE RISQUE

C-FACTEURS PRONOSTIQUES

2. ÉVOLUTION DES THÉRAPEUTIQUES.....p24

A-DU 5FU AUX THÉRAPIES CIBLÉES

B-MÉCANISME D'ACTION DE L'IRINOTÉCAN

3. CÉTUXIMAB (ERBITUX®).....p26

A-HISTORIQUE

B-MÉCANISME D'ACTION

1-L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

2-Les anti-EGFR

C-INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION A L'IRINOTÉCAN

D-INDICATION

4. FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE.....p33

A-RÉACTION CUTANÉE

B-EXPRESSION DE L'EGFR

C-AUTRES FACTEURS PRÉDICTIFS

1. Amplification du gène de l'EGFR
2. Mutation de κ -Ras (Kirsten-ras)
3. Autres déterminants moléculaires

ÉTUDE

1-OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....p40

2-PATIENTS ET MÉTHODE.....p40

3-STATISTIQUESp41

4-RÉSULTATS.....p41

A-CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

B-EFFICACITÉ

C-FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE AU CÉTUXIMAB-IRINOTÉCAN

- 1-Analyse univariée
- 2-Analyse multivariée
- 3-Score prédictif de réponse
- 4-Statut EGFR et réponse au traitement

DISCUSSION

1-TAUX DE RÉPONSE.....p48

2-MARQUEURS BIOLOGIQUES PRÉDICTIFS DE RÉPONSE.....p48

3-ANALYSE UNIVARIÉE.....p49

A-FACTEURS NON PRÉDICTIFS

1-Nombre de lignes de chimiothérapies antérieures

2-Age

3-Localisation tumorale

B-FACTEURS PRÉDICTIFS

4-ANALYSE MULTIVARIÉE.....p50

A-FACTEURS NON PRÉDICTIFS

1-Durée d'évolution de la maladie métastatique

2-Intervalle libre sans irinotécan

B-FACTEURS PRÉDICTIFS

1-Nombre de sites métastatiques

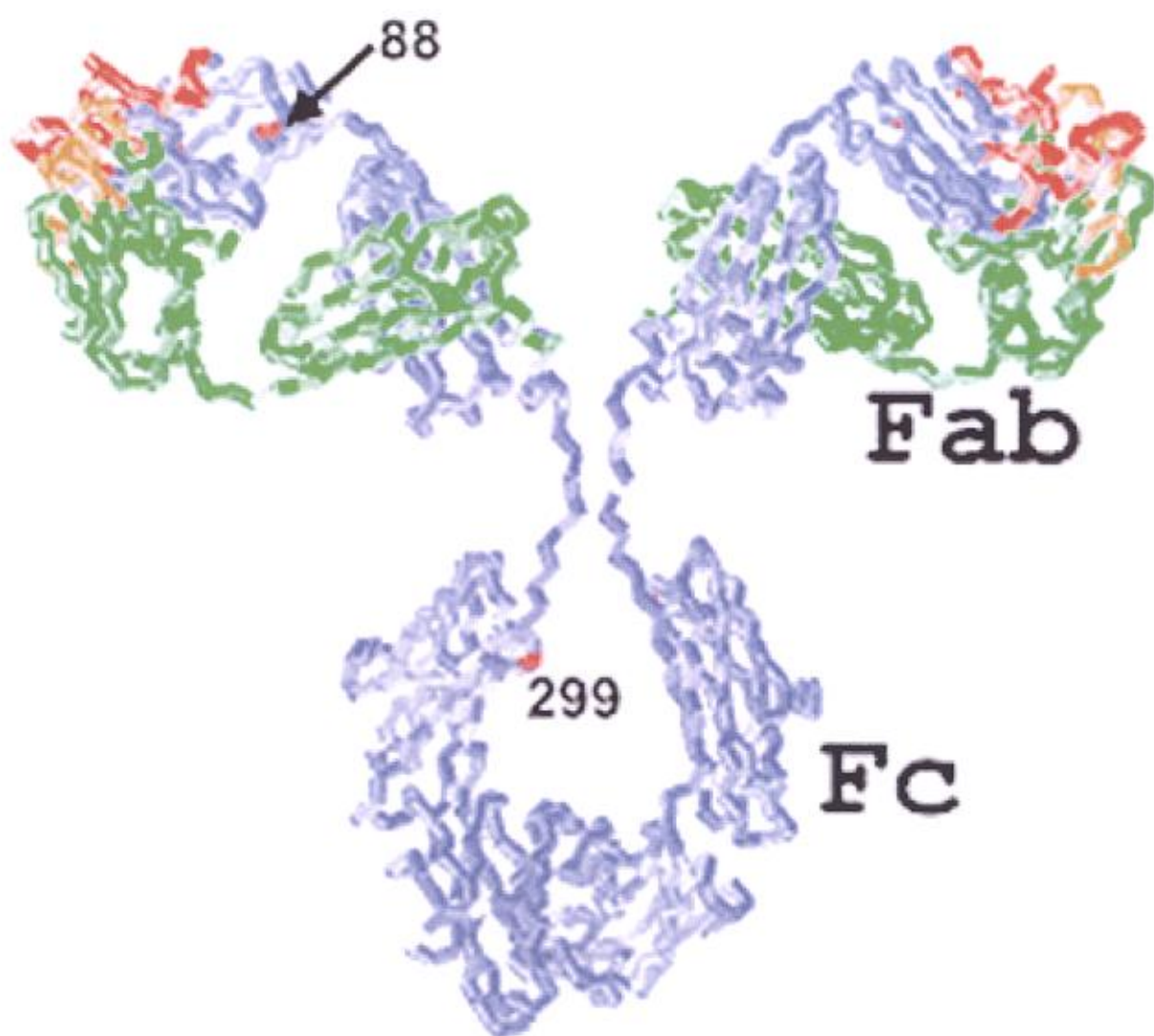
2-Durée d'évolution de la maladie

3-Réponse préalable à l'irinotécan

5-CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES ET FACTEURS CLINIQUES PRÉDICTIFS DE RÉPONSE.....p52

6-INTÉRÊT DU SCORE PRÉDICTIF.....p53

7-CONCLUSION.....p54



INTRODUCTION

1.ÉPIDÉMIOLOGIE-FACTEURS DE RISQUE

A-ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer colorectal est le plus fréquent des cancers pour les deux sexes réunis. Troisième cancer chez l'homme, après le cancer de la prostate et le cancer du poumon, il est, chez la femme, au deuxième rang, après le cancer du sein.

Il représente 15 à 20% des cancers. 36700 nouveaux cas sont diagnostiqués par an en 2000 en France. Son incidence a augmenté d'environ 40% en 20 ans.

Il existe un sexe ratio homme/femme de 1,5. Son incidence est de 40/100000 chez l'homme en 2000 et 27/100000 chez la femme.

On retrouve par ailleurs un gradient nord/sud, qui pourrait être secondaire à la richesse de l'alimentation en légumes. La Lorraine et le Nord-pas-de-calais font partie des 7 régions les plus touchées en France, derrière l'Alsace (incidence à 59/100000), avec une incidence moyenne de 50/100000. L'incidence moyenne en France étant de 24,6/100000 chez la femme et de 39,1/100000 chez l'homme [1].

En 1995, en Lorraine l'incidence chez l'homme est de 49,1/100000, chez la femme de 34,3/100000, en Champagne de 45,2/100000 chez l'homme et 25,1/100000 chez la femme, enfin dans le Nord-pas-de-calais, de 51,2/100000 chez le premier et de 37/100000 chez la seconde. En 1998, en Haute-Normandie l'incidence est de 56/100000 chez l'homme et 37/100000 chez la femme. (Tableau 1)

Tableau 1 : Incidence du cancer colorectal (pour 100000 habitants)

	homme	femme
Lorraine (1995)	49,1	34,3
Champagne (1995)	45,2	25 ,1
Nord-Pas-de-Calais (1995)	51,2	37
Haute-Normandie (1998)	56	37

Entre 1978 et 2000, on a pu constater une augmentation de l'incidence mais une diminution de la mortalité par cancer colorectal. Cette évolution s'expliquerait par l'influence du dépistage, le diagnostic plus précoce et l'amélioration des traitements.

A ce jour, ce cancer reste néanmoins responsable de 16000 décès par an, soit une incidence de mortalité de 8,9/100000 chez la femme et de 15,8/100000 chez l'homme. [33]

Le taux de survie globale à 5ans est de 55%. Il s'élève à 77% en cas de diagnostic précoce mais n'est plus que de 35% pour le stade métastatique.

La maladie est diagnostiquée au stade métastatique dans 10 à 25% des cas (*Faivre et al.* 1992), métastases le plus souvent hépatiques.

Le cancer colorectal représente donc un important problème de santé publique.

La localisation est colique dans 65% des cas et rectale dans 35% des cas (*Benhamiche et al.* 1998). Dans 80% des cas, l'adénocarcinome se développe à partir d'un polype adénomateux qui se transforme sur une durée moyenne de 12 ans selon la séquence adénome, dysplasie légère, moyenne puis sévère, cancer *in situ* et enfin cancer invasif (*Cohen et al.* 1997, *Stryker et al.* 1987).

B-FACTEURS DE RISQUES

Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés.

On retient, d'une part, des antécédents personnels de polypes adénomateux colorectaux, de maladie inflammatoire chronique intestinale, et des antécédents familiaux de cancer colorectal.

D'autre part, des facteurs génétiques ont été identifiés.

Le syndrome HNPCC (syndrome de LYNCH) se définit selon les critères d'Amsterdam et de Béthesda (tableaux 1 et 2) et fait craindre la survenue d'un CCR dans 70 à 80% des cas avant l'âge de 70ans ; il est responsable de 2 à 5% des cancers colorectaux (CCR).

La polyadénomatoase familiale (PAF), secondaire à une mutation du gène APC, de transmission autosomique dominante, est responsable de 1% des CCR et donne un risque de dégénérescence tumorale de 100% à 40ans.

D'autres polyposes ont été décrites comme autant de facteurs de risque de CCR :

-la polypose juvénile, avec un risque de dégénérescence de 60 à 70% à 60 ans, secondaire à la mutation du gène BMPR1A dans 38% des cas et à celle du gène SMAD4 dans environ 15% des cas ; de transmission autosomique dominante.

-le syndrome de Peutz-Jeghers ou polypose hamartomateuse du tube digestif secondaire à la mutation du gène STK11 dans 65% des cas ; de transmission autosomique dominante à pénétrance variable.

-la polypose MYH, identifiée en 2000, de transmission autosomique récessive, correspondant à un phénotype de PAF atténuée. Les deux mutations principalement individualisées sont Y165C et G382D.

-la polypose hyperplasique avec un risque de CCR de 25 à 40%.

Par ailleurs, a été évoqué le rôle d'une alimentation riche en matières grasses, en protéines d'origine animale et pauvre en fibres, bien que cela ne soit pas clairement établi (*Benhamiche et al.*).

Tableau 2 : critères d'Amsterdam.

Au moins 3 sujets atteints de cancer du spectre étroit HNPCC (CCR- endomètre- intestin grêle- voies urinaires) histologiquement prouvé
Un des apparentés lié au 1 ^{er} degré avec les 2 autres sur 2 générations successives
Un cancer diagnostiqué avant 50 ans

Tableau 3 : critères de Béthesda

CCR diagnostiqué avant 50ans
Second cancer synchrone ou métchrone ou autre tumeur du spectre HNPCC élargi
Cancer avec caractéristiques anatomopathologiques évocatrice du phénotype MSI diagnostiqué avant 60ans
CCR avec au moins un parent du 1 ^{er} degré présentant une tumeur du spectre HNPCC diagnostiqué avant 50ans
CCR avec au moins deux parents du 1 ^{er} ou 2 ^d degré présentant une tumeur du spectre HNPCC indépendamment de l'âge de survenue

C-FACTEURS PRONOSTIQUES

-Classification TNM : le facteur pronostique principal est le stade tumoral, défini par le degré d'infiltration tumorale, l'envahissement ganglionnaire et l'extension métastatique (classification TNM ; tableau 3) (*Conférence de consensus* 1998)

Tableau 4 : Classification TNM (2002)

Tumeur primitive (T)

Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome in situ : intra épithélial ou envahissement de la lamina propria
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser
T2	Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques et péri-rectaux en zone déperitonisée
T4	Tumeur envahissant les organes et structures adjacentes ou envahissant le péritoine viscéral

Adénopathies régionales (N)

Nx	Adénopathies régionales non évaluables
N0	Pas d'adénopathies régionales métastatiques
N1	1 à 3 adénopathies régionales métastatiques
N2	> ou= 4 adénopathies régionales métastatiques

Métastases (M)

Mx	Non précisé
M0	Pas de métastase
M1	Métastases

Tableau 5 : Classification UICC et pronostique à 5 ans.

I	pT1 T2 N0 M0	93%
IIA	pT3 N0 M0	85 à 72%
IIB	pT4 N0 M0	
IIIA	pT1 T2 N1 M0	83 à 44%
IIIB	pT3 T4 N1 M0	
IIIC	Tous T N2 M0	
IV	Tous T tous N M+	8%

- la qualité de la résection chirurgicale (R0)
- le type histologique : moins bon pronostic de la forme colloïde
- la présence d'embols vasculaires, péri nerveux et péri lymphatiques ainsi que la présence d'un infiltrat inflammatoire : indépendants du stade TNM [2]
- le statut MSI (microsatellite instability) : de meilleur pronostic que le statut MSS [3]
- le degré de différenciation tumorale
- les formes compliquées de perforation.

Le taux d'ACE préopératoire et la découverte sur syndrome occlusif restent encore discutés.

2. ÉVOLUTION DES THÉRAPEUTIQUES

A-DU 5FU AUX THÉRAPIES CIBLÉES

Le pronostic des cancers colorectaux métastatiques s'est donc largement amélioré au cours des 20 dernières années, en premier lieu grâce à l'avènement du 5-fluorouracile (5FU) dans les années 1980.

L'introduction du 5FU dans le traitement du cancer colorectal métastatique a permis une amélioration de la qualité de vie et de la survie sans progression mais aussi de la survie globale. (Glimelius, Scheithauer 1992-1993)

Puis en 1995, l'irinotécan et en 1996 l'oxaliplatine ont très nettement amélioré la survie globale comme la survie sans progression.

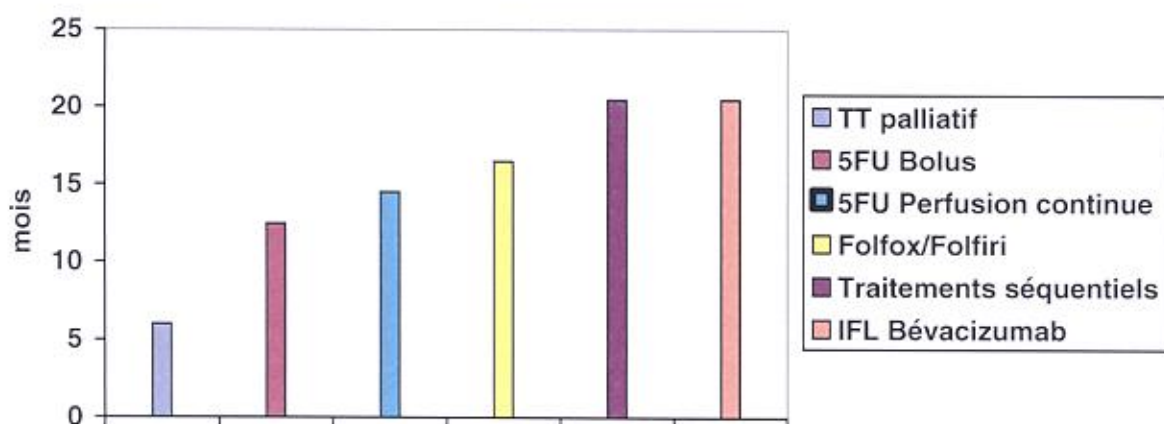
L'étude de phase III de *Cunningham et al.* [4] est la première à mettre en évidence un bénéfice significatif en terme de survie globale d'une deuxième ligne de chimiothérapie par irinotécan (350mg/m² toutes les 3 semaines) après échec du fluorouracile comparé à un traitement symptomatique (p=0,001), sans altération du statut OMS. Le taux de survie à un an était de 36% dans le groupe traité par irinotécan et de 14% dans le groupe « traitement symptomatique ».

Deux études randomisées comparant le fluorouracile à son association avec l'oxaliplatine chez 620 patients non traités, étaient largement en faveur de l'association : les taux de réponse objective étaient de 34% et 51,2% dans les groupes traités par oxaliplatine contre 12% et 22,6% pour la monothérapie. [5]

L'étude de *Tournigand et al.* [6] a prouvé l'efficacité similaire de la séquence FOLFIRI-FOLFOX6 vs séquence inverse, avec une survie globale de 21,5 mois et 20,6 mois respectivement. Le FOLFIRI en première ligne donnait 56% de réponse objective (SSP 8,5 mois) et le FOLFOX6 54% (SSP 8 mois). [32]

L'avènement des thérapies ciblées semble confirmer ce gain en survie globale.

Figure 1 Evolution de la survie globale du CCR



B-MÉCANISME D'ACTION DE L'IRINOTÉCAN

L'irinotécan inhibe la topoisomérase I via son métabolite actif, le SN38, qui est à l'origine d'une cassure létale du double brin d'ADN et de la mort cellulaire en empêchant la réplication, la réparation et la transcription de l'ADN.

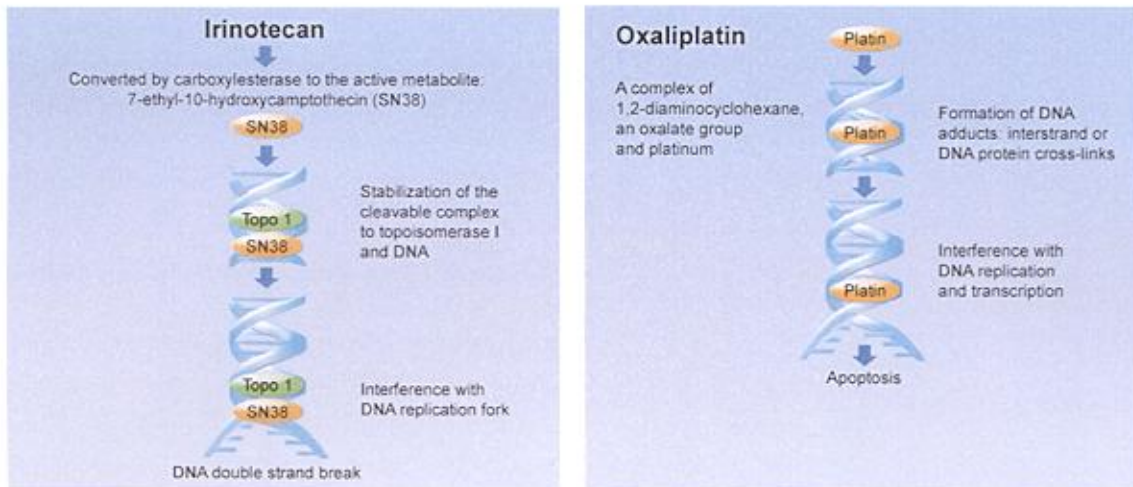
Il existe 2 voies du métabolisme de l'irinotécan. [9]

Dans la première, sous l'action oxydative du cytochrome p450, il est transformé en métabolite inactif : l'acide aminopentanecarboxylique ; et dans la seconde, sous l'action de la carboxylésterase il est transformé en métabolite actif : SN-38.

Celui-ci est inactivé par l'UGT1A1 en SN-38G au niveau hépatique , qui est éliminé dans les voies biliaires par l'intermédiaire du transporteur cMOAT.

Une fois dans le tractus digestif, la β glucuronidase de la flore intestinale le transforme à nouveau en SN-38, ce qui est à l'origine de la toxicité digestive de l'irinotécan.

Son efficacité dans le cancer colorectal métastatique en association avec le 5FU a été démontrée par deux études de phase III, avec un gain en survie globale comparée au traitement par LV5FU2 seul. [7,8]



Les mécanismes de résistance à l'irinotécan commencent à être bien connus. [9]

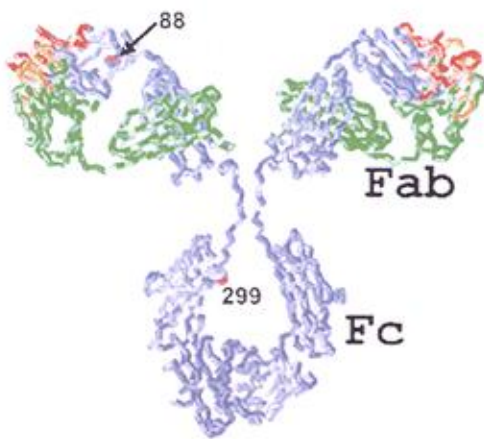
1. Métabolisme de l'irinotécan :
 - bas taux d'expression de la carboxylestérase.
 - augmentation de l'expression de l'UGT1A1
 - augmentation de l'expression du cytochrome p450
2. Baisse du taux d'irinotécan intracellulaire par efflux actif :
Résistance liée à la surexpression du gène MDR1 (multidrug resistance) entraînant une surproduction d'un transporteur (la glycoprotéine Pgp). Cette pompe membranaire permet l'élimination des xénobiotiques de la cellule.
3. Mutations de la Topoisomérase I qui n'est plus reconnue par les cytotoxiques.
4. Efficacité accrue de la réparation des lésions de l'ADN induite par les cytotoxiques. (Rôle de l'Ubiquitine/26s protéasome dans la dégradation de la topoisomérase I)
5. Activation du NF κ B (rôle antiapoptotique) ce qui inhibe le rôle apoptotique de l'irinotécan.

Inactivation des gènes proapoptotiques comme le p53.

3. LE CĒTUXIMAB (ERBITUX®)

A-HISTORIQUE

- 1962 : identification de l'EGFR (Cohen ; J Biol. Chem 1962)
- 1980 : caractérisation de l'EGFR, Prix Nobel (S. Cohen)
- 1983 : Ac M225 anti-EGFR (Mendelsohn ; Cancer Res 1983)
- 2001-2002 : deux phases II (Saltz ASCO 2001 ; JCO 2004)
- Mai 2003 : résultats de l'essai BOND (Cunningham ; N Engl J Med, 2004)
- 30 juin 2004 : AMM « L'Erbix est indiqué, en association avec l'irinotécan, dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan ».

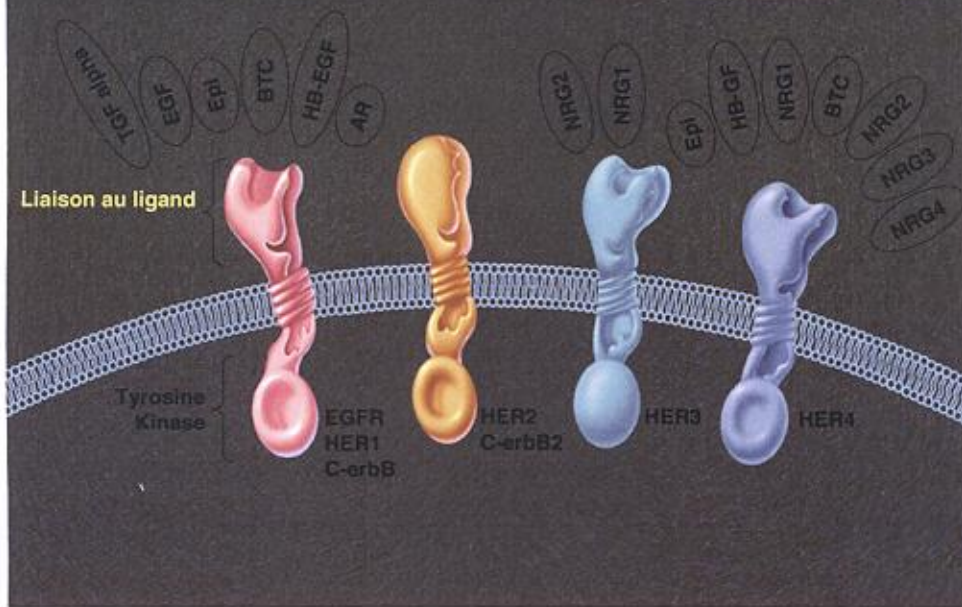


B-MĒCANISME D'ACTION

1-L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

L'EGFR appartient à la famille des récepteurs ErbB qui comprend: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her3 (ErbB-3), Her4 (ErbB-4). Les mutations affectant l'expression ou l'activité de l'EGFR sont connues comme autant de facteurs de risque de pathologie néoplasique.

La famille HER

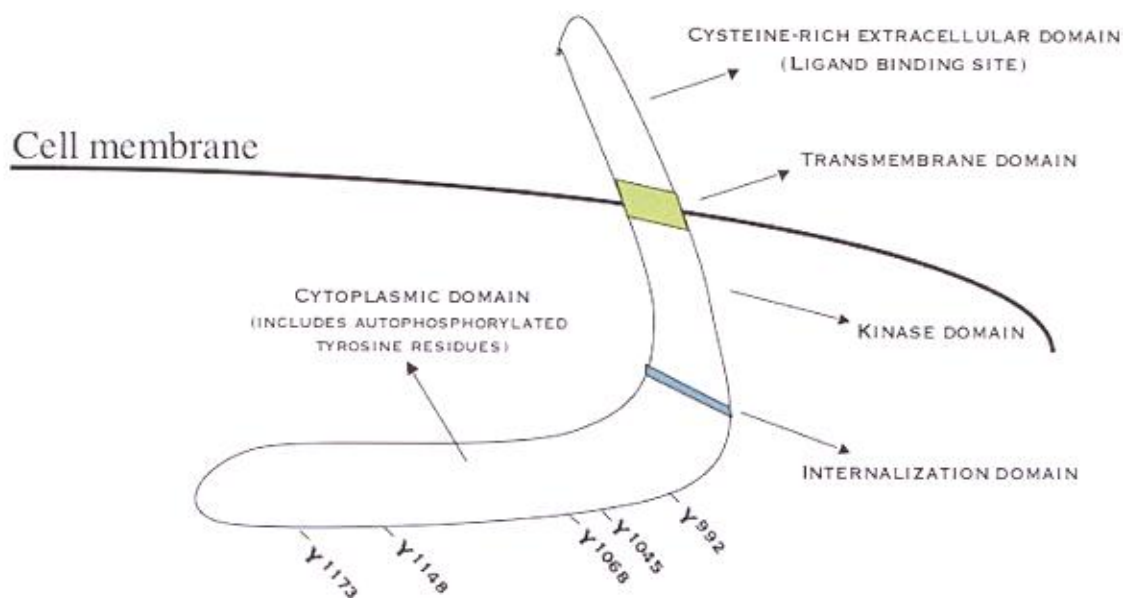


L'EGFR se présente sous la forme d'une glycoprotéine de surface de poids moléculaire de 170KDa, composée de trois parties :

- un domaine extracellulaire de liaison au ligand,
- un domaine transmembranaire hydrophobe,
- un domaine intracellulaire comprenant l'activité tyrosine kinase.

La liaison des ligands TGF α et EGF permet la transformation d'un monomère inactif en hétérodimère actif. L'EGFR peut parfois interagir avec d'autres membres de la famille ErbB comme ErbB-2 pour créer un hétérodimère activé.

Cette dimérisation est à l'origine de l'activation des protéines tyrosines kinases intracellulaires, permettant l'autophosphorylation de 5 tyrosines (Y) sur l'extrémité C-ter de l'EGFR (Y 992-Y1045-Y1068-Y1148-1173).



L'EGFR est exprimé dans 25 à 77% des cancers colorectaux. A un stade avancé, ce chiffre s'élève à 75 à 82%.

Killian et al. [10] ont développé une méthode de détection des réarrangements génomiques constitutionnels: la QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Leur étude de 50 patients ayant bénéficié d'une chirurgie curative pour cancer colorectal a montré une amplification de l'EGFR chez 32% d'entre eux.

2-Les Anti-EGFR

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique homme-souris. Il se lie spécifiquement au domaine extracellulaire de l'EGFR, présent à la fois sur les cellules tumorales, qui possède une activité tyrosine kinase intrinsèque.

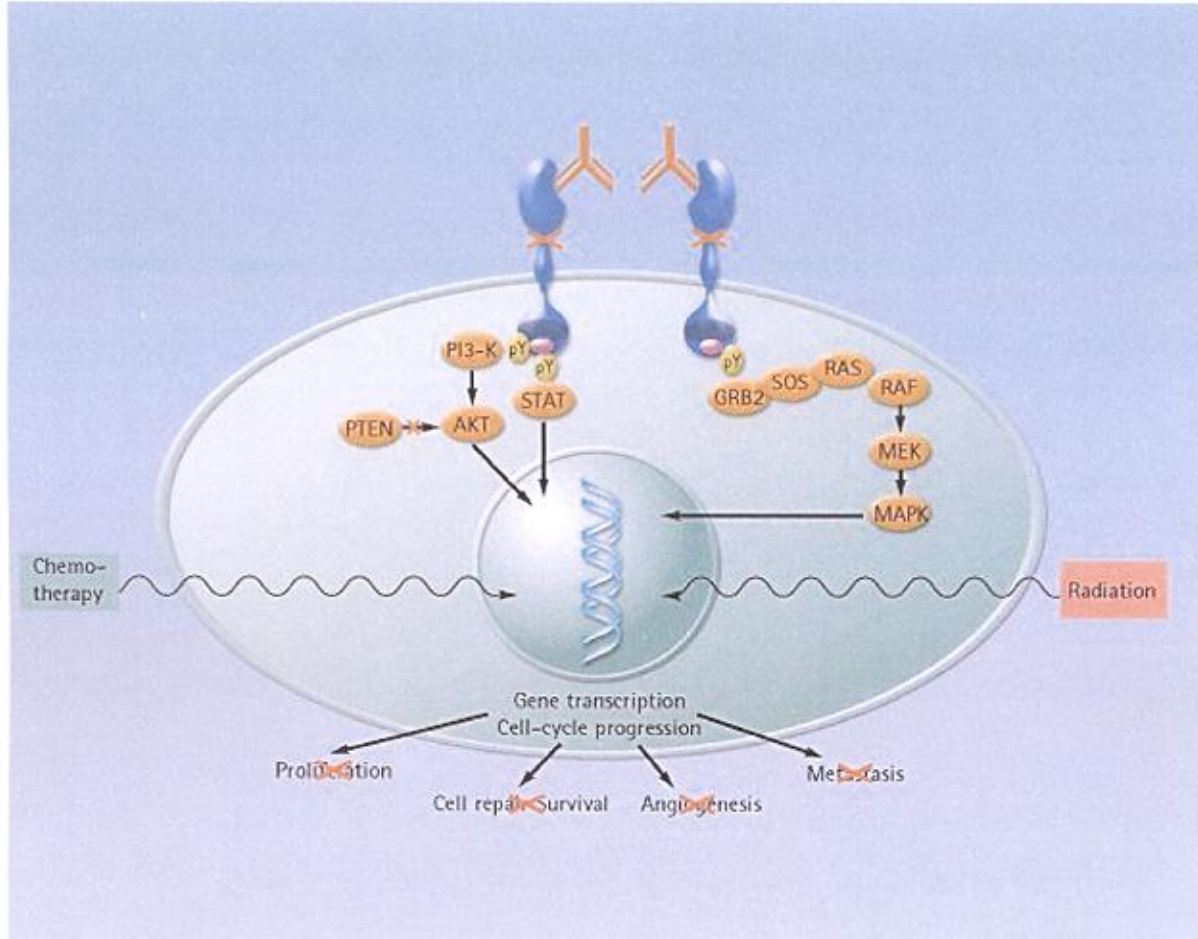
Le cétuximab est composé de la région Fv d'un anticorps murin anti-EGFR et des régions constantes IgG1 humaines (chaînes lourdes et kappa).

Il est produit par culture cellulaire d'un myélome murin.

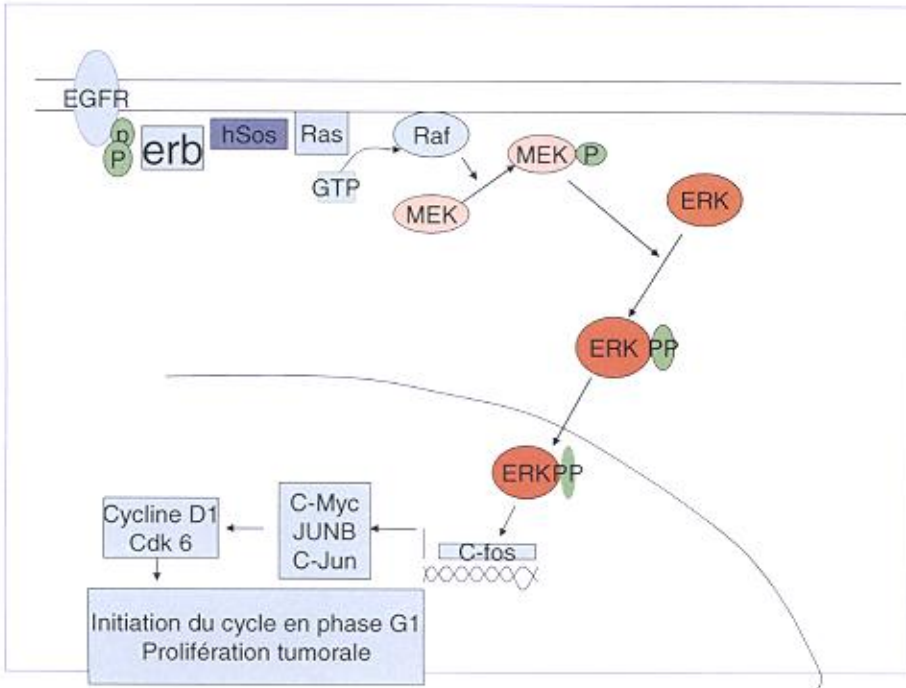
L'anticorps anti-EGFR inhibe la liaison du facteur de croissance EGF et du TGF α sur leur récepteur. Le blocage du récepteur entraîne la non dimérisation de celui-ci et donc la non activation des kinases associées.

Ceci provoque une inhibition de la croissance cellulaire, une induction de l'apoptose, une diminution des métallo protéases de la matrice extracellulaire et une diminution de la vascularisation. Ces mécanismes surviennent par l'inhibition secondaire, d'une part de la voie PI3K (phosphoinositide-3-kinase), d'autre part de la voie MAPK (mitogen activated protein kinase). (Schéma 1)[11 ; 17]

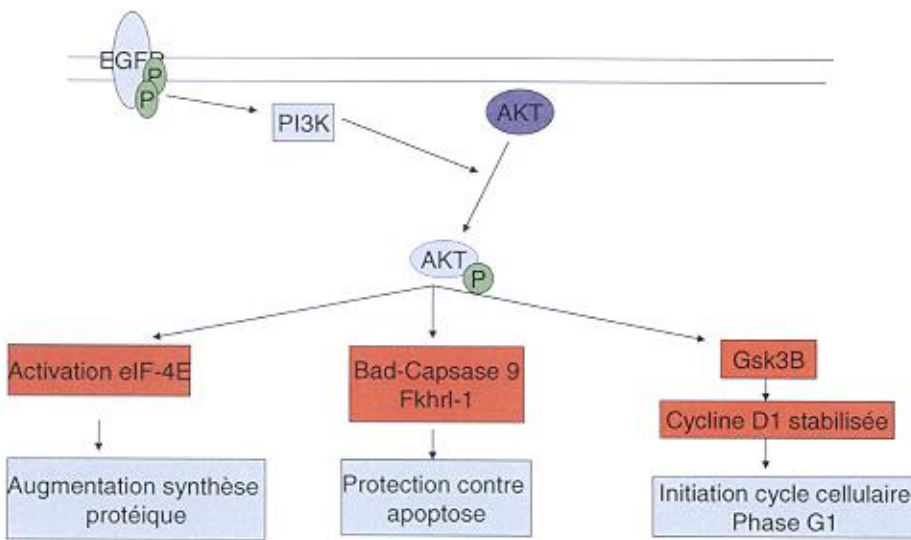
Figure 2: mécanisme d'action du cétuximab



VOIE DE LA RAF KINASE



VOIE DE LA PI3 KINASE



L'inhibition du REGF entraîne donc :-une inhibition de la division cellulaire
 -une inhibition de l'angiogénèse
 -une inactivation de la diffusion métastatique
 -une activation de l'apoptose.

C-INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION CÉTUXIMAB-IRINOTÉCAN

Le cétuximab permet de diminuer certains mécanismes de résistance à l'irinotécan [39] :

- l'inhibition de l'EGFR va diminuer l'activité de la voie NFκB et permet donc de restaurer l'apoptose.
- il augmente le nombre de cellules en phase G1 G2 ce qui les rend plus sensibles à la chimiothérapie.
- enfin, la surexpression du gène MDR1 (efflux actif) est à l'origine d'une surexpression de l'EGFR, le cétuximab contre donc son effet.

D-INDICATION

La première étude de phase II réalisée par *Saltz et al.* [12] sur 121 patients atteints de cancer colorectal métastatique en échappement à l'irinotécan et au 5FU et EGFR+ montrait un taux de réponse partielle de 17% (21) avec une durée moyenne de réponse de 84 jours et un taux de stabilité tumorale et réponse minimale de 31% (37). La durée moyenne entre l'échec de l'irinotécan et la mise en route du cétuximab était de 30 jours. Les patients étaient traités par cétuximab 400 mg/m² la première semaine puis une injection hebdomadaire de 250 mg/m²; l'irinotécan était dispensé selon les mêmes modalités que dans les protocoles dont les patients bénéficiaient antérieurement.

La seconde étude de phase II réalisée par l'équipe de Saltz [13] sur 57 patients EGFR+ échappant à l'irinotécan a évalué la réponse au cétuximab en monothérapie et a permis 5 réponses partielles (9%) et 21 stabilités tumorales ou réponses mineures (33%). La survie moyenne était de 6,4mois.

Une dernière étude de phase II randomisée réalisée par *Ducreux et al.* [14] comparait le cétuximab en monothérapie (selon le protocole précédemment décrit) à son association à l'irinotécan chez 329 patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR.

En intention de traiter, une réponse objective a été obtenue chez 11% des patients du premier groupe et 23% de ceux du second ; la survie sans progression était de 1,5 mois pour les premiers et 4,1 mois pour les seconds. Pour ces deux éléments, la différence était significative. La survie globale était de 6,9 mois et 8,6 mois respectivement.

Le cétuximab semblait donc être un médicament efficace en monothérapie et en association avec l'irinotécan.

L'AMM a été obtenue dans les suites de l'essai BOND (Bowel Oncology with cétuximab antibody) [15].

L'étude incluait 329 patients, randomisés en un groupe cétuximab seul (n=111) et un groupe cétuximab+ irinotécan (n=218). 100% de ces patients étaient progressifs sous irinotécan et 60% sous oxaliplatine. 42,9% des patients avaient reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie et 79,4% au moins 2.

La différence en terme de survie globale était non significative, probablement du fait du cross-over autorisé après échec du cétuximab seul, mais l'objectif principal de l'étude était la survie sans progression.

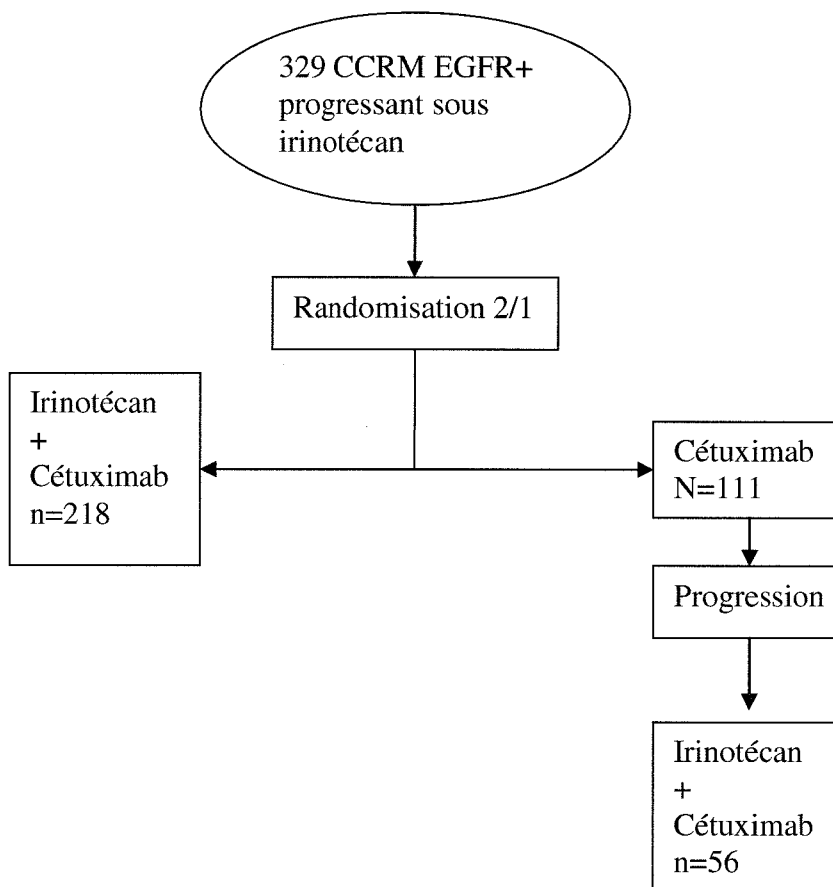


Tableau 6: Caractéristiques des patients

	Combinaison (n=218)	Monothérapie (n=111)
âge	59 (26-82)	58 (39-84)
homme	66%	57%
KPS≥80	89%	87%
colon	57%	59%
Organes atteints		
1	47%	56%
≥2	40%	30%

Tableau 7: Traitements antérieurs

Lignes antérieures	Combinaison n=218	Monothérapie n=111
1	41 (18,8%)	27 (24,3%)
2	79 (36,2%)	41 (36,9%)
≥3	98 (45%)	43 (38,7%)
Oxaliplatine antérieure	135 (61,9%)	71 (64%)

Tableau 8: Corrélation entre taux de réponse et traitements antérieurs

	Combinaison (%)	Monothérapie (%)
Nombre de lignes antérieures		
1	17,1	18,5
2	25,3	12,2
≥3	23,5	4,7
Oxaliplatine		
Oui	22,2	8,5
non	24,1	15

Les traitements antérieurement reçus ne modifient pas l'efficacité du cétuximab.

Tableau 9: Résultats

	Cétuximab+Irinotécan	Cétuximab	p
RP	22,9%	10,8%	0,007
Stable+RP	55,2%	32,4%	0,0001
SSP	4,1mois	1,5 mois	<0,0001
SG	8,6 mois	6,9 mois	NS

RP= réponse partielle

SSP= survie sans progression

SG= survie globale

4. FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE

L'enjeu supplémentaire était de déterminer des facteurs prédictifs de réponse au cétuximab.

Tant sur le plan de l'efficacité, de la toxicité que sur le plan pharmaco-économique, un meilleur ciblage des patients potentiellement répondeurs s'avérait indispensable.

En effet, les toxicités du cétuximab peuvent être invalidantes, notamment sur le plan psychologique en raison de l'éruption cutanée ; par ailleurs, le coût du traitement s'élève en moyenne à 4000 € mensuels pour le seul cétuximab.

Plusieurs paramètres ont été évalués :

- la réaction cutanée
- l'expression de l'EGFR par immunohistochimie
- l'amplification du gène de l'EGFR
- les mutations de κ -ras.

A-RÉACTION CUTANÉE

Le premier facteur individualisé était l'intensité de la réaction cutanée au traitement [16].

Plus de 80% des patients vont présenter une réaction cutanée au moins de grade I. Elle est sévère chez environ 15% d'entre eux.

Trois types de réactions sont décrites [17] : -

- éruption acnéiforme de début précoce (1 à 2 semaines) qui correspond à une adénite pustulopapulaire et qui prédomine dans les zones séborrhéiques (visage, cou, tronc, parfois étendue aux cuisses et aux bras).
- xérose et fissures survenant souvent après l'éruption acnéiforme et persistant pendant le traitement.
- paronychie (pseudo granulome pyogénique) et modification des cheveux, de début tardif (6 à 8 semaines après la mise en route du traitement).

Figure 3 : Classification de l'éruption cutanée

GRADE I	GRADE II	GRADE III	GRADE IV
Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	Macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms; localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area (BSA)	Severe, generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption; desquamation covering \geq 50% BSA	Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis

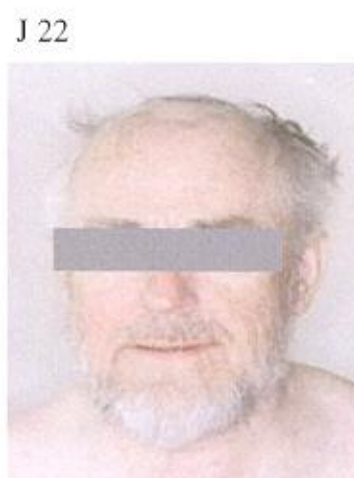


Figure 4 : Evolution de la réaction cutanée (semaines)



Dans l'étude BOND [15], on retrouve un taux de réponse de 25,8% en cas de réaction cutanée contre 6,3% en l'absence de réaction dans le groupe traité par irinotécan et cétuximab, donnée confortée par le groupe traité en monothérapie (12,9% Vs 0%).

De plus, l'intensité de la réaction semble être corrélée à l'efficacité du traitement : on retrouvait 33,6% et 20% de réponse dans les groupes présentant une réaction cutanée de grade supérieur à 2 traités respectivement par l'association et par la monothérapie.

Tableau 10 : Relation entre réaction cutanée et efficacité du cétuximab.

	combinaison		monothérapie	
	Réponse (%)	Survie (mois)	Réponse (%)	Survie (mois)
Réaction cutanée				
Absente	6,3	3	0	2,5
Tous grades	25,8	9,1	12,9	8,1
>2	33,6	10,8	20	9,6
Rash acnéiforme				
Absent	16,7	5,8	7,4	5,3
Tous grades	24,7	8,9	11,9	7,5
>2	30,9	10,8	17,4	9,4

L'intensité du rash cutané est donc largement prédictive de la réponse au traitement. L'inconvénient majeur de ce facteur est qu'il ne peut être utilisé avant l'initiation du traitement et ne peut donc intervenir dans l'éventuelle sélection des patients.

B-EXPRESSION DE L'EGFR

Le second facteur prédictif évoqué était l'expression de l'EGFR tumoral déterminé par immunohistochimie (IHC), qui initialement correspondait à un prérequis à la mise en route du traitement.

La technique classiquement utilisée est la recherche de l'EGFR par IHC après fixation au formol et inclusion en paraffine. Plusieurs systèmes existent dont : Zymed, Clone 31G7 d'anticorps anti-EGFR monoclonal de souris, Dako-REGF pharmaDx.

Mais l'étude de *KY Chung et al.* [21] a montré l'absence de corrélation entre l'expression EGFR par IHC et la réponse au cétuximab puisqu'il obtenait une réponse objective chez 4 des 16 patients EGFR négatif, soit 25% d'entre eux.

Ces données ont été confortées par l'étude de *M.Hebbar et al.* [18] réalisée sur 20 patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan et à l'oxaliplatine. Douze avaient un statut EGFR positif et 8 négatif. Quatre patients ont présenté une réponse objective (20%), tous quatre étaient EGFR négatif.

Notons aussi que, déjà dans l'étude de *Cunningham et al.* [15], le degré d'expression de l'EGFR et le pourcentage de cellules tumorales EGFR positives n'étaient pas significativement corrélés à la réponse clinique. ($p=0,87$ et $p=0,64$ respectivement).

Tableau 11: Influence de la positivité de EGFR sur la réponse dans l'étude BOND.

	Combinaison (%) n=218	Monothérapie (%) n=111	
% cellules exprimant EGFR			p=0,87
≤10%	22,9	7,1	
>10-≤20%	20	31,3	
>20-≤35%	22,2	0	
>35%	24,2	9	
Positivité de EGFR			P=0,64
Faible	20,8	4,8	
Modérée	24,7	12,7	
Forte	22,7	11,8	

Par ailleurs, l'expression de l'EGFR n'étant pas systématiquement identique sur la tumeur primitive et sur les métastases d'un même patient, il semble inadéquat de retenir le statut EGFR comme critère de mise en route du traitement par cétuximab.

Ainsi, *Scartozzi et al.* [22] retrouvent 19 sites métastatiques EGFR négatifs (36%) de 53 tumeurs primitives EGFR positives et 7 sites métastatiques EGFR positifs (15%) de 46 tumeurs primitives EGFR négatives.

C-AUTRES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE

Le mécanisme moléculaire sous-tendant la réponse clinique au cétuximab reste inconnu. Les altérations génétiques des effecteurs intracellulaires de l'action de l'EGFR semblent avoir un rôle dans la réponse à cette thérapie ciblée et semblent intervenir comme facteur pronostique de réponse.

1-Amplification du gène de l'EGFR

La méthode FISH a été utilisée pour déterminer cette amplification (Fluorescence In Situ Hybridisation).

Elle permet, grâce à des sondes fluorescentes spécifiques, de mettre en évidence des gènes donnés.

Le gène de l'EGFR est normalement porté par le chromosome 7.

L'association d'une sonde spécifique de la région péricentromérique (CEP7) de ce chromosome et d'une sonde du gène de l'EGFR permet de déterminer des rapports d'expression de gène et donc une amplification du gène de l'EGFR.

Le statut EGFR est déterminé par le nombre de signaux EGFR par noyau et par le ratio Signaux EGFR/Signaux CEP7.

Il semble exister une forte corrélation entre le nombre de copies du gène de l'EGFR et la réponse au cétuximab puisque l'étude de *Moroni et al.* [23] retrouve chez 9 patients répondeurs au traitement, 8 avec une amplification génique, alors que chez les 20 non répondeurs 1 seul présente cette amplification.

L'étude de *Lièvre et al.* [26] retrouve une prévalence largement inférieure de l'amplification du gène de l'EGFR (11,5% des 147 CCR contre 31% des 31 CCR de l'étude de *Moroni*) mais il est intéressant de noter que le seul patient ayant bénéficié d'une réponse complète est celui qui avait le taux le plus élevé de copie du gène de l'EGFR par FISH.

2-Mutation de κ -Ras (Kirsten-ras)

κ -Ras intervient dans la voie Ras/MAPK impliquée dans le mécanisme d'action du cétuximab.

L'altération génétique des effecteurs intracellulaires impliqués dans la voie de signalisation de l'EGFR semble avoir un impact sur l'efficacité du cétuximab.

Lièvre et al. [26] ont évalué les conséquences des mutations de κ -ras, BRAF et PIK3CA chez 30 patients atteints de CCR métastatiques dont 11 ont répondu au cétuximab.

La mutation de κ -ras semble associée à l'absence de réponse au cétuximab.

Elle est, en effet, retrouvée chez 68,4% des non répondeurs et 0% des répondeurs. Par ailleurs, la survie globale des patients mutés traités par cétuximab est inférieure à celle des patients non mutés (6,9 mois Vs 16,3 mois).

L'étude de *Moroni et al.* [23] avait déjà évalué les mutations des domaines catalytiques de l'EGFR et ses effecteurs intracellulaires PIK3CA, κ -ras et BRAF ; elle n'avait pas mis en évidence de corrélation significative avec la réponse au cétuximab

En poolant les résultats de *Lièvre et al.* [26] avec ceux de l'étude de *Moroni et al.* [23] ; la valeur prédictive de la mutation de κ -Ras restait significative puisqu'elle est retrouvée chez 52,5% des non répondeurs alors qu'elle n'est présente que chez 9,5% des répondeurs ($p=0,001$).

La probabilité de ne pas avoir de réponse en présence d'une mutation de κ -ras était de 91,3% tandis que la probabilité de réponse au cétuximab en l'absence de mutation était de 50%. [26]

Chez les patients EGFR+ non répondeurs au cétuximab, la mutation de κ -Ras doit probablement être responsable d'une partie de ces non-réponses.

3-Autres déterminants moléculaires

Les niveaux d'expression des gènes de COX-2, IL-8 et VEGF semblent être des marqueurs de réponse au cétuximab.

L'étude de *Valböhner et al.* [28] a cherché à mettre en évidence une corrélation entre le niveau d'expression des gènes de ces différentes molécules et la réponse au cétuximab.

Une faible expression génique du VEGF est associée à une réponse au cétuximab.

Mais il est actuellement difficile de les utiliser en pratique courante.

Deux problèmes se posent face à ces facteurs de réponse :

- d'une part, la méthode FISH pour déterminer le nombre de copies du gène de l'EGFR, la recherche de mutations de κ -ras et les autres déterminants moléculaires en cours d'évaluation restent réservées à des centres experts ; il n'est pas envisageable, à ce jour, de les utiliser en pratique courante ;
- d'autre part, la réaction cutanée, qui semble être un bon facteur prédictif, ne peut être utilisée qu'à posteriori et ne peut permettre de cibler les patients. Ce facteur pourrait, malgré tout, être utilisé pour l'adaptation des posologies de cétuximab. L'étude randomisée EVEREST, dont les résultats définitifs sont prochainement attendus, évalue l'intérêt de l'augmentation progressive des posologie du cétuximab jusqu'à 500mg/m² chez les patients présentant une toxicité cutanée de grade 0 ou 1 à doses standards. Les résultats intermédiaires semblent montrer une bonne tolérance du cétuximab à 350 mg/m².

ÉTUDE

1. OBJECTIF

Le but de cette étude était de rechercher des facteurs prédictifs de réponse objective à l'association cétuximab-irinotécan aisément et rapidement utilisables. Nous avons évalué la valeur prédictive potentielle de paramètres tels que les données démographiques (âge, sexe), les caractéristiques tumorales : classification UICC, localisation tumorale, nombre de sites métastatiques, durée d'évolution de la maladie et de la maladie métastatique, intervalle libre sans irinotécan, nombre de lignes antérieures et les réponses aux chimiothérapies précédentes (particulièrement à l'irinotécan).

2. PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons analysé rétrospectivement tous les patients traités entre juin 2004 et février 2007 pour un adénocarcinome colorectal métastatique par cétuximab et irinotécan dans 15 centres de la partie nord de la France. Les centres investigateurs sont détaillés dans le tableau 1. Ils avaient tous reçu au moins une ligne antérieure par irinotécan, et présentaient une maladie progressive.

Le protocole de chimiothérapie comprenait : -Cétuximab hebdomadaire 400mg/m² la première semaine puis 250mg/m² les semaines suivantes

-Irinotécan 180mg/m² tous les 15 jours.

L'évaluation scannographique a été réalisée toutes les 8 semaines (4 cycles) dans 11 centres et toutes les 12 semaines (6 cycles) dans 4 centres. Les critères RECIST permettaient de définir une stabilité, une réponse objective ou une progression tumorale [29].

Les dates de progression tumorale et de décès ont été systématiquement relevées

Nous avons recherché une corrélation entre la réponse au cétuximab-irinotécan et les éléments suivants : âge, sexe, localisation tumorale primitive (colon vs rectum), stade UICC au diagnostic, durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic et depuis l'apparition des métastases, nombre de lignes antérieures de chimiothérapies, meilleure réponse aux lignes antérieures (irinotécan et oxaliplatine), nombre de sites métastatiques et statut EGFR de la tumeur.

L'évaluation du statut EGFR a été réalisée par immunohistochimie sur tranches de tissu tumoral de 4µm d'épaisseur déparaffiné chez 245 patients. L'origine du tissu était : soit la tumeur primitive, soit une métastase en fonction de la disponibilité ; lorsque les deux échantillons étaient disponibles, l'étude se faisait préférentiellement, de manière arbitraire, sur le site métastatique. La technique utilisée était variable en fonction des centres et n'a pu être collectée systématiquement (Zymed : Clone 31G7 d'anticorps anti-EGFR monoclonal de souris, Dako-REGF pharmaDx ou streptavidine peroxydase pour le CHU de Nancy).

Une tumeur était considérée EGFR+ si au moins 1 cellule présentait les récepteurs membranaires.

Tableau 1: Centres investigateurs

M. Hebbar	Oncologie médicale- CHU Lille
A.Adenis	Centre Oscar Lambret
F.Di Fiore P. Michel	Service de gastroentérologie unité d'oncologie digestive-Cancéropole Nordouest.-CHU Rouen
T. Conroy	Département d'oncologie médicale-Centre Alexis Vautrin-Vandoeuvre les Nancy
S.Walter	Oncologie médicale- CH Metz
P.Brucker	Unité de gastroentérologie-CH Briey
C. Giraud	Centre léonard de Vinci- CH Douai
L.Gasnault	Centre Joliot Curie- Saint Martin-lez-Boulogne
R.Pereira	Clinique du Parc-Croix
N.Deligny	Clinique des dentelières-Valenciennes
JP.Joly	Service de gastroentérologie et oncologie digestive-CHU Amiens
P. Maes	Centre Bourgogne-Lille
E. Rad	Unité d'oncologie médicale-CH Roubaix

3. STATISTIQUES

Les courbes de survie globale et de survie sans progression étaient calculées par la méthode de Kaplan Meier.

Pour les analyses univariées, une régression logistique était utilisée pour détecter les éléments prédictifs de réponse au cétuximab. L'âge était testé comme une variable continue, les autres comme des variables dichotomiques : sexe masculin vs féminin, colon vs rectum, UICC I à III vs IV, 1 ligne antérieure de chimiothérapie vs plus de 1, réponse aux chimiothérapies antérieure vs pas de réponse, 1 site métastatique vs >1, durée (de la maladie, de la maladie métastatique, de l'intervalle sans irinotécan) inférieure à la médiane vs supérieure, statut EGFR positif vs négatif.

Pour les analyses multivariées, la méthode de Cox était utilisée pour déterminer la significativité pronostique des paramètres pris en association.

Concernant les facteurs prédictifs indépendants identifiés, nous leur avons affecté un score de 0 ou de 1 selon que leur valeur était prédictive de non réponse ou de réponse. En additionnant ces scores nous avons obtenu un score global simplifié.

Les analyses étaient effectuées avec le logiciel NCSS software.

4. RÉSULTATS

A-CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Nous avons collecté les données de 311 patients non sélectionnés, ayant reçu un traitement par cétuximab et irinotécan après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 1.

- En première ligne :
 - 187 patients ont reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (60%) (FOLFOX : 176 ; capécitabine-oxaliplatine : 11)
 - 99 une chimiothérapie à base d'irinotécan (32%) (FOLFIRI : 93 ; FOLFIRI-Bévacizumab : 6)
 - 25 une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (8%) (LV5FU2 : 21 ; capécitabine : 3 ; tégafur-uracile : 1)Trente-deux (10%) n'ont reçu qu'une ligne de chimiothérapie antérieure.
- Une deuxième ligne était administrée chez 279 patients (90%) :
 - à base d'oxaliplatine chez 97 d'entre eux (35%) (FOLFOX : 87, capécitabine-oxaliplatine : 6, FOLFOX-bévacizumab : 1),
 - à base d'irinotécan chez 174 (62%) (FOLFIRI)
 - à base de fluoropyrimidine dans 8 cas (3%) (LV5FU2 : 2 ; capécitabine 5 ; tégafur-uracile : 1)
- Une troisième ligne était administrée chez 104 patients (33%) (Principalement la capécitabine dans 56 cas (54%)).

Tableau 1:Caractéristiques des patients (* analyse en intention de traiter)

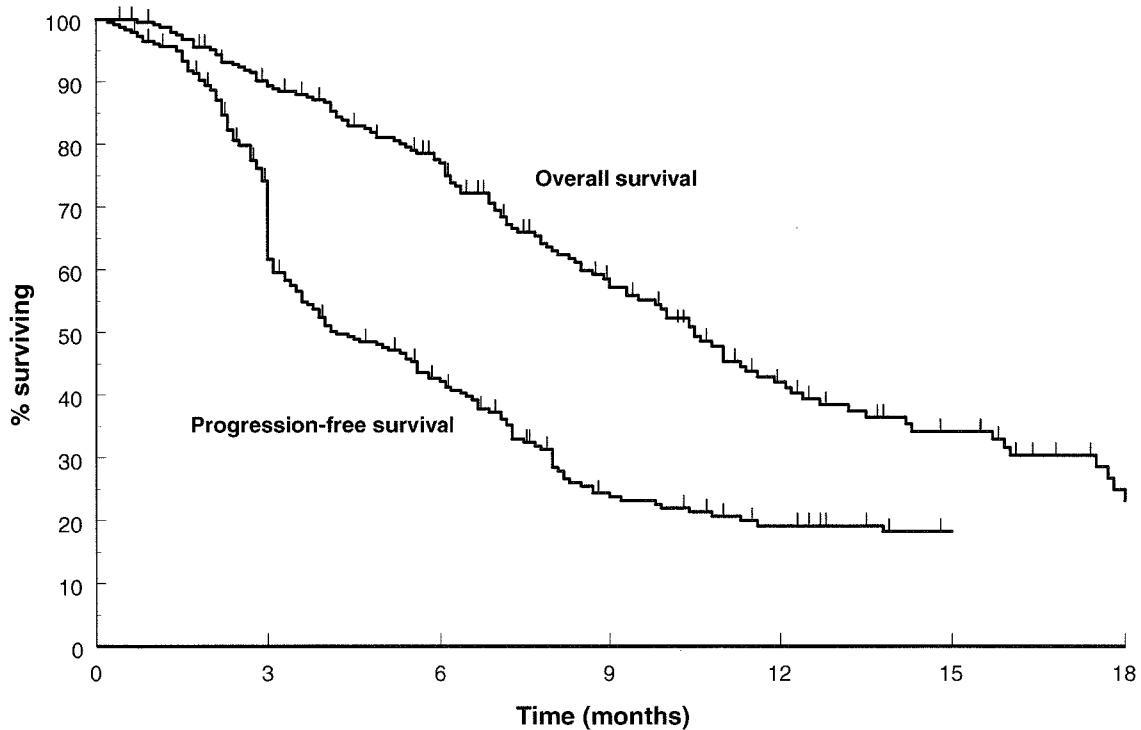
Nombre de patients	311
Sexe ratio (M/F)	189/122
Age moyen	63 (21-86)
Tumeur primitive	
Côlon	204 (66%)
Rectum	97 (31%)
Colon plus rectum	10 (3%)
Stade UICC au diagnostic	
I	8 (2%)
II	36 (12%)
III	85 (27%)
IV	182 (59%)
Mediane de survie (intervalle)	24 mois (3.8-162)
Durée médiane maladie métastatique (intervalle)	18 mois (1.3-105)
Intervalle moyen sans irinotécan (intervalle)	1.6 mois (0.5-35)
Nombre de sites métastatique	
1	155 (50%)
2	113 (36%)
3	36 (12%)
≥ 4	7 (2%)
Nombre de lignes antérieures de chimiothérapies	
1	32 (10%)
2	175 (56%)
3	89 (29%)
≥ 4	15 (5%)
Réponse objective antérieure à l'irinotécan *	103 (33%)
Réponse objective antérieure à l'oxaliplatine *	124 (40%)
Statut EGFR	
Positif	210 (67%)
Négatif	35 (11%)
Non effectué	66 (21%)

B-EFFICACITÉ

Le nombre moyen de cycles reçus par patient est de 6 (1 à 42). Le traitement a du être suspendu avant l'évaluation de la réponse chez 10 patients pour une toxicité limitante et chez 4 pour décès secondaire à l'évolution de la maladie. Deux cent quatre-vingt dix sept patients étaient donc évaluable pour la réponse.

En intention de traiter, une réponse complète était obtenue chez 2 patients (1%), une réponse partielle chez 78 patients (25%), une maladie stable chez 86 patients (28%) et une progression tumorale chez 145 patients (46%). Le taux de réponse objective était de 80/311 (26%). Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 4,1 et 10,3 mois. (Figure 1)

Figure 1: Survie globale et survie sans progression après initiation du traitement par cétuximab-irinotécan. (n =311)



C-FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE AU CÉTUXIMAB PLUS IRINOTÉCAN.

Les corrélations, en analyse univariée et multivariée, entre les caractéristiques des patients et la réponse au cétuximab-irinotécan sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Corrélations entre les caractéristiques des patients et la réponse au cétuximab-irinotécan. Intervalle de confiance 95 %.

	Analyse univariée (p)	Analyse multivariée (p)	Risk ratio (95 % CI)*
Sexe (M vs F)	-	-	
Age (variable continue)	-	-	
Tumeur primitive (colon vs rectum)	-	-	
Stade UICC au diagnostic (I, II, III vs IV)	-	-	
Nb lignes de chimiothérapies ant. (1 vs ≥ 2)	-	-	
Réponse préalable à l'oxaliplatine (RO vs pas de RO)	-	-	
Réponse préalable à l'irinotécan (RO vs pas de RO)	< 10 ⁻²	< 10 ⁻³	1.89 (1.28-2.78)
Nb de sites métastatiques (1 vs ≥ 2)	0.02	< 10 ⁻²	1.64 (1.23-2.38)
Durée de la maladie (< vs ≥ moyenne)	< 10 ⁻²	0.01	1.75 (1.20-2.56)
Durée de la maladie métastatique (< vs ≥ moyenne)	0.01	-	
Intervalle sans irinotécan (< vs ≥ moyenne)	0.01	-	
Statut EGFR (positif vs négatif)	-	-	

RO= réponse objective.

1-Analyse univariée

En analyse univariée, une réponse préalable à l'irinotécan, une durée d'évolution de la maladie supérieure à 24 mois, une durée d'évolution de la maladie métastatique supérieure à 18 mois, un intervalle libre sans irinotécan supérieur à 1,8 mois, et un nombre de sites métastatiques inférieur ou égal à 1 étaient identifiés comme facteurs prédictifs de réponse au cétuximab-irinotécan

2-Analyse multivariée

En analyse multivariée, la réponse préalable à l'irinotécan, le nombre de sites métastatiques et la durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic étaient identifiés comme des facteurs prédictifs de réponse au cétuximab-irinotécan indépendants.

3-Score prédictif de réponse

Nous avons construit un score avec ces 3 facteurs prédictifs indépendants. Un point a été attribué pour une réponse préalable à l'irinotécan, une durée d'évolution de la maladie >24 mois, la présence d'un seul site métastatique.

Le score total (addition des points de chaque variable) nous a permis de distinguer 4 sous-groupes (score de 0 à 3).

La survie sans progression médiane pour les groupes 0 à 3 était respectivement de 3, 3.8, 5.6 et 8 mois.

La survie globale médiane pour les groupes 0 à 3 était respectivement de 7.4, 10.3, 11.9 et 11 mois. (Tableau 4)

Tableau 3 : Taux de réponse objective sous cétuximab-irinotécan en fonction du score prédictif de réponse (basé sur la réponse préalable à l'irinotécan, la durée d'évolution de la maladie et le nombre de sites métastatiques)

Score	Réponse objective (%)	
0	5/51 (10)	
1	27/138 (20)	
2	30 /91 (33)	
3	18/31 (58)	

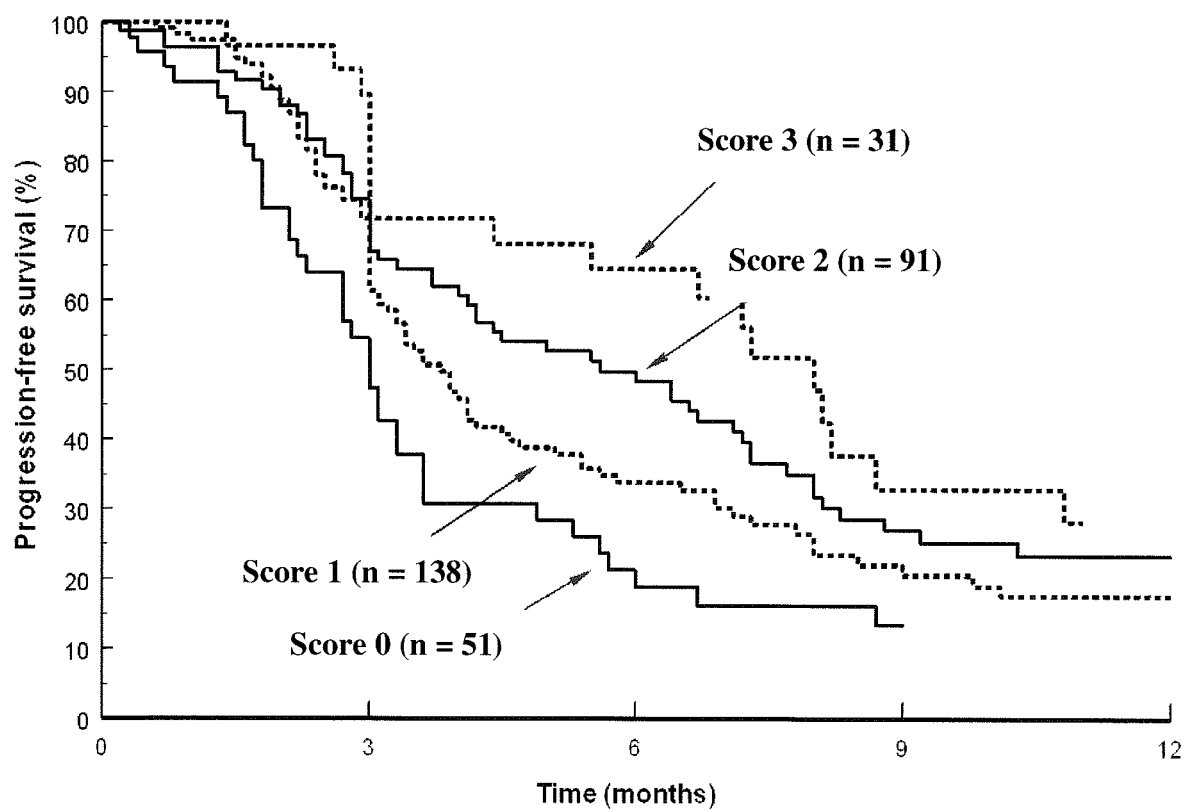
*** Comparaison des différents taux par test du chi deux (p) (ns : non significatif)**

Il existe donc une différence significative de réponse objective entre les sous-groupes 1, 2 et 3.

Tableau 4: Survie sans progression et survie globale en fonction du score prédictif de réponse.

	SSP (Mois)	SG (Mois)
0	3	7.4
1	3.8	10.3
2	5.6	11.9
3	8	11

Figure 2: Survie sans progression après initiation du traitement par cétuximab-irinotécan en fonction du score prédictif de réponse (basé sur la réponse préalable à l'irinotécan, la durée d'évolution de la maladie et le nombre de sites métastatiques).



Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'expression tumorale de l'EGFR, détectée en IHC, et l'efficacité du cétuximab. Dans 6 des 15 institutions participantes, tous les patients ont été traités par cétuximab-irinotécan, que leur tumeur exprime ou non l'EGFR. Cela explique que 35 patients EGFR négatifs aient reçu du cétuximab. Une réponse objective a été constatée chez 14 de ces patients (40%).

Dans 7 centres, la recherche de l'expression de l'EGFR n'a pas été faite chez 66 patients. Parmi ces patients, une réponse objective était obtenue chez 14 (21%).

Chez les patients EGFR+, le taux de réponse objective était de 56/201 (26%).

DISCUSSION

Nous avons choisi d'évaluer l'impact de ces paramètres sur la réponse objective mais il est important de noter qu'il s'agit d'un travail rétrospectif et que les réponses sont des réponses "investigateur" qui n'ont pas été validées par un panel d'experts indépendants.

La survie sans progression aurait pu être retenue comme critère principal mais il est probable que certains traitements aient été suspendus après réponse ou stabilisation tumorale prolongée puis repris après progression avec une nouvelle réponse, d'où une confusion possible avec le temps jusqu'à échec du traitement.

La survie globale n'était pas non plus le critère idéal puisqu'elle dépendait aussi des traitements administrés après progression (autres protocoles de chimiothérapie ou cétuximab seul). En particulier, chez certains patients qui n'avaient reçu qu'une ligne au préalable, il était possible d'instaurer un traitement à base d'oxaliplatine ultérieurement. Ceci n'était pas possible chez tous les patients, d'où un risque d'hétérogénéité pour l'évaluation de la survie globale.

1-TAUX DE RÉPONSE

Le taux de réponse sous irinotécan - cétuximab est de 26%, ce qui correspond aux résultats des études prospectives [15]. Comme c'est le taux de réponse «investigateur» qui a été utilisé, il est possible que le taux de réponse réel soit légèrement plus faible.

Dans notre étude, 89% des patients avaient reçu auparavant au moins 2 lignes de chimiothérapie comprenant toujours de l'irinotécan et le plus souvent de l'oxaliplatine.

L'étude BOND retrouve 22% de réponse chez les patients traités antérieurement uniquement par irinotécan [15]. L'étude de phase II de *Vincenzi et al.* [31] évaluant le cétuximab en troisième ligne après une première ligne comprenant de l'oxaliplatine et une seconde comprenant de l'irinotécan, retrouvait un taux de réponse objective de 25,4%

2-MARQUEURS BIOLOGIQUES PRÉDICTIFS DE RÉPONSE

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le statut EGFR détecté par IHC et l'efficacité du cétuximab.

Dans 6 des 15 centres, les patients ont reçu un traitement par cétuximab et irinotécan, que leur statut EGFR soit positif ou non. 35 patients EGFR négatif ont donc reçu du cétuximab. Or, une réponse objective a été obtenue chez 14 (40%) d'entre eux. Chez les patients EGFR+, le taux de réponse objective est de 56/210 (26%).

Ceci confirme le fait déjà évoqué par l'étude de *KY Chung et al.* [21] et de *M Hebbar et al.* [18]: le statut EGFR n'est pas suffisamment pertinent pour sélectionner les patients et ne devrait plus être recommandé.

D'autres marqueurs biologiques prédictifs ont été étudiés. L'étude de *Moroni et al.* [23] a montré un impact du nombre de copies du gène de l'EGFR déterminé par la méthode FISH. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de *A.Lièvre et al.* [26]

Le profil de mutation du domaine catalytique de l'EGFR a, par ailleurs, été évalué dans cette étude et n'a pas d'impact sur la réponse au cétuximab.

L'étude de *Lièvre et al.* montre un lien significatif entre la mutation du domaine κ -Ras et l'absence de réponse au cétuximab ; ce qui n'est pas retrouvé dans l'étude de *Moroni*.

Une évaluation de ces marqueurs sur de plus larges séries est donc nécessaire.

Mais il existe deux limitations potentielles à l'utilisation de ces marqueurs biologiques. D'une part, certains patients sans amplification génique de l'EGFR et/ou avec une mutation de κ -Ras présentent, malgré tout, une stabilité tumorale et pourraient tirer un bénéfice du cétuximab. D'autre part, ces marqueurs biologiques ne peuvent être accessibles dans tous les centres et sont actuellement réservés aux centres spécialisés.

Nous avons donc évalué des éléments facilement accessibles tels que les éléments démographiques, l'extension de la maladie et l'efficacité des traitements antérieurs.

3-ANALYSE UNIVARIÉE

A-FACTEURS NON PRÉDICTIFS

En analyse univariée, on ne retrouvait pas de valeur prédictive de réponse pour la localisation tumorale, la réponse antérieure à l'oxaliplatine, le nombre de lignes de chimiothérapie antérieures, le stade de la maladie au diagnostic, le statut EGFR, l'âge et le sexe.

1-Nombre de lignes antérieures

L'absence de valeur prédictive du nombre de lignes antérieures correspond à ce que *Lenz et al.* [30] a mis en évidence dans l'étude de phase II évaluant le cétuximab en monothérapie dans le CCR métastatique réfractaire à l'irinotécan, au 5FU et à l'oxaliplatine. En effet, le cétuximab était prescrit chez 346 patients ayant bénéficié d'au moins deux lignes de chimiothérapie (4 en moyenne) et le taux de réponse objective était de 11.6%, le taux de stabilité tumorale de 31.8%. Lorsque la dernière ligne avant le début du cétuximab comprenait de l'irinotécan, le taux de réponse complète était de 2%, le taux de réponse partielle de 13%. Lorsqu'ils avaient bénéficié d'une dernière ligne par oxaliplatine, le taux de réponse complète était de 0,6%, celui de réponse partielle de 5,8%.

Le cétuximab gardait donc une efficacité après des traitements antérieurs lourds.

2-Age

L'âge jeune d'un patient lui confère probablement une maladie plus agressive. L'étude de *Richter et al.* [34] retrouve un nombre de lésions métastatiques et un taux de récurrence locale ou systémique post-chirurgicale plus important chez le patient de moins de 40 ans.

Celle de *Endreseth et al.* [35] évaluant le pronostic du cancer du rectum chez les patients jeunes confirme ces données : 56% des patients de moins de 40 ans développaient une maladie métastatique contre 20 à 26% chez les plus âgés, la survie globale des moins de 40 ans était de 54% à 5 ans contre 71 à 88% chez les seconds, indépendamment des traitements reçus.

Ce facteur correspond donc probablement et davantage à un facteur pronostique du cancer colorectal qu'à un facteur prédictif de réponse au cétuximab.

Mais cela reste discuté puisque l'étude de *Mitry et al.* [37] réalisée sur 602 patients ne mettait pas en évidence de différence significative de pronostic entre les patients de moins de 65ans et ceux âgés de 65 à 75 ans : la survie globale étant de 13,21 mois pour les premiers et de 13,8 mois pour les seconds ($p=0,5$)

3-Localisation tumorale

La localisation tumorale ne ressort pas comme facteur prédictif de réponse au traitement mais correspond, elle aussi, à un facteur pronostique de la maladie, ce qui a été montré par *Köhne et al.* [36] qui retrouvait une survie globale meilleure pour la localisation rectale ($p<0,0001$), élément déjà évoqué par *Massacesi et al.* [38]

B-FACTEURS PRÉDICTIFS

En analyse univariée, on retrouvait une valeur prédictive de réponse pour les paramètres suivants : réponse préalable à l'irinotécan, nombre de sites métastatiques, durée d'évolution de la maladie et de la maladie métastatique et intervalle libre sans irinotécan.

4-ANALYSE MULTIVARIÉE

A-FACTEURS NON PRÉDICTIFS

1-Durée d'évolution de la maladie métastatique

La durée d'évolution de la maladie métastatique ne ressort pas comme facteur prédictif en analyse multivariée. Elle est probablement à relier à la durée d'évolution de la maladie d'une part et à son extension d'autre part, c'est à dire au nombre de sites métastatiques.

2-Intervalle libre sans irinotécan

En analyse multivariée, l'intervalle libre sans irinotécan perd également sa valeur prédictive ; il doit être relié en partie à la valeur prédictive de la durée d'évolution de la maladie et de la réponse antérieure à l'irinotécan. Cet intervalle est, en effet, artificiellement rallongé chez les patients ayant reçu l'irinotécan en première ligne, situation où ils sont le plus à même de répondre à la chimiothérapie.

B-FACTEURS PRÉDICTIFS

Il ressort donc trois facteurs indépendants :

- le nombre de sites métastatiques
- la durée d'évolution de la maladie.
- la réponse préalable à l'irinotécan

1-Nombre de sites métastatiques

Le nombre de sites métastatiques est aussi un facteur pronostique bien connu du cancer colorectal traité par chimiothérapie conventionnelle à base de 5fluorouracile [36,38] mais reste controversé. L'étude de *Köhne et al.* [36] retrouve chez 3825 patients traités par 5FU pour un cancer colorectal métastatique une valeur prédictive de réponse au 5FU pour le nombre de sites métastatiques ($p= 0,001$) mais *Assersohn et al.* [45] ne confirment pas ces faits, puisque pour eux, le nombre de sites métastatiques n'influence pas la survie globale.

Cette valeur pronostique a aussi été observée dans les études randomisées évaluant les protocoles basés sur l'irinotécan en première ou deuxième ligne. [37,46]

Très récemment, ont été rapportés les résultats de l'étude CRYSTAL qui a randomisé en première ligne FOLFIRI vs FOLFIRI + cetuximab. Dans cette étude, le bénéfice en survie sans progression prodigué par l'adjonction du cetuximab était faible (8,9 vs 8 mois), même si la différence était significative. Il est néanmoins intéressant de constater que chez les patients n'ayant qu'un seul site métastatique, en l'occurrence le foie, l'apport du cetuximab était beaucoup plus net, ce qui rejoint notre constatation. [47]

Tableau 5: % chirurgie R0 de métastases hépatiques

	FOLFIRI-cétuximab	Cétuximab	p
Tous patients	4,3	1,5	0,0035
MH isolées (n=122/134)	9,8	4,5	

Tableau 6:Survie sans progression

SSP	FOLFIRI-cétuximab	Cétuximab	p
Tous patients	8,9	8	0,0479
MH isolées	11,4mois	9,2 mois	0,023

A notre connaissance, la valeur prédictive du nombre de sites métastatiques n'avait jamais été rapportée auparavant chez les patients traités par cetuximab plus irinotécan après échec d'un traitement par irinotécan.

2-Durée d'évolution de la maladie

La durée d'évolution de la maladie garde une valeur prédictive en analyse multivariée. On pourrait penser qu'elle est en partie artificiellement augmentée par la réponse préalable à l'irinotécan. Pour répondre à cette question, il faudrait évaluer l'impact de la durée de la maladie avant le début du traitement par FOLFIRI, ce qui permettrait de s'affranchir complètement de la réponse à l'irinotécan.

Aucune étude n'a évalué la valeur prédictive de la durée d'évolution sur la réponse à un traitement.

3-Réponse préalable à l'irinotécan

Les patients chez qui on a constaté une réponse objective préalable à l'irinotécan semblent plus sujets à répondre au cétuximab-irinotécan (RR=1,89 (1,28-2,78)). Cela suggère que le cétuximab permet une levée de la résistance tumorale acquise à l'irinotécan.

En effet :

- l'expression de l'EGFR étant augmentée dans les tumeurs multirésistantes [39], le blocage de ces récepteurs permet de diminuer la résistance aux médicaments cytotoxiques ; cette hyperexpression est secondaire à la surexpression du gène MDR1 (efflux actif)
- l'inhibition de l'EGFR va diminuer l'activité de la voie NFκB et permet donc de restaurer l'apoptose
- cette inhibition augmente le nombre de cellules en phase G1 G2 ce qui les rend plus sensibles à la chimiothérapie.

L'expression d'EGFR a été prouvée comme représentant un des mécanismes de résistance à l'irinotécan ; les agents anti-EGFR semblent contrer cette résistance. [40]

5-CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES ET FACTEURS CLINIQUES PRÉDICTIFS DE RÉPONSE

Il est possible que la valeur prédictive de la réponse antérieure à l'irinotécan, du nombre de sites métastatiques et de la durée d'évolution de la maladie soit liée à des caractéristiques biologiques telles que les mutations de κ -ras. Depuis l'étude de *Kressner et al.* [48] en 1998 qui ne retrouvait pas d'association statistiquement significative entre la mutation de κ -ras et le pronostic du CCR, il a pu être démontré que des tumeurs mutées κ -ras sont moins sensibles aux chimiothérapies conventionnelles et ont une évolution défavorable plus rapide. *Conlin et al.* [42], sur une série de 107 tumeurs colorectales, confirment la moindre survie globale des tumeurs présentant une mutation de κ -ras ($p=0,0098$)

Dans l'étude de *Nemunaitis et al.* [41], la mutation de κ -ras était associée à une efficacité plus faible de l'irinotécan chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique. La survie globale des patients mutés était de 169 jours alors qu'en l'absence de mutation elle était de 332 jours. Notons qu'il n'existait pas de différence en fonction de l'âge, du sexe, du stade de la maladie, et des types de traitements antérieurs effectués.

L'association entre les mutations de κ -ras et une extension métastatique majeure a aussi été évoquée dans le cancer colorectal [42,43] mais reste controversée [44].

Les effecteurs intracellulaires de l'EGFR ont été évalués dans plusieurs études chez des patients traités par cétuximab et chimiothérapie conventionnelle. En particulier, les mutations de κ -ras étaient associées à une moins bonne réponse au cétuximab dans deux travaux récents. Ceux de *Di Fiore et al.* [27] évaluant l'impact de la mutation κ -ras de patients traités par cétuximab plus chimiothérapie pour cancer colorectal métastatique, retrouvaient une corrélation entre la présence de mutation et la progression tumorale ($p=0,0005$)

Chez les 12 patients répondeurs, aucune mutation de κ -ras n'était retrouvée et la survie sans progression était significativement inférieure chez les patients mutés (3 vs. 5,5 mois $p=0,015$). Ces résultats confortent l'étude de *Lièvre et al.* [26]

Par ailleurs, l'étude de *Moroni et al.* [23] montrait une meilleure réponse au cétuximab en cas d'augmentation du nombre de copies du gène de l'EGFR détectées par méthode FISH, fait confirmé par l'étude de *Lièvre et al.* [26].

Les patients sans amplification du gène de l'EGFR et présentant des mutations de κ -ras présentent donc moins de bénéfice au traitement par cétuximab.

Ces éléments soulignent l'importance de la connaissance de la voie moléculaire intracellulaire de l'EGFR dans l'évaluation des facteurs prédictifs de réponse au cétuximab dans le cancer colorectal.

6-INTERET DU SCORE PRÉDICTIF DE RÉPONSE

Le score prédictif que nous avons pu établir à partir des 3 facteurs cliniques prédictifs de réponse semble être intéressant. En effet, il existe une différence significative de réponse objective nette entre les patients ayant un score de 0 ou 1 (RO dans 10 et 20% des cas respectivement), ceux ayant un score de 2 (RO dans 33% des cas) et ceux ayant un score de 3 (RO dans 58% des cas). Les comparaisons des taux par le test du chi-deux montrent une significativité de la différence entre tous les groupes sauf ceux ayant un score de 0 et 1.

Il pourrait donc être judicieux d'utiliser ce score pour la stratification des futurs essais, en raison de la facilité d'obtention des différents paramètres.

En Europe, les patients reçoivent couramment une première ligne de chimiothérapie par FOLFIRI-bévacizumab. Nos résultats suggèrent qu'après progression tumorale, il serait préférable de proposer une seconde ligne par cétuximab-irinotécan chez les patients présentant un score prédictif élevé surtout en cas de métastases potentiellement résecables, ou, tout au moins, d'adapter le choix thérapeutique en fonction du score prédictif de réponse.

Un protocole basé sur l'oxaliplatine pourrait être proposé chez les patients ayant un faible score prédictif. Mais cette stratégie nécessite d'être validée dans une étude prospective.

Par ailleurs, ce score pourrait permettre d'ajuster les indications des tests biologiques tels que la recherche de mutation de κ -ras ou l'amplification du gène de l'EGFR par méthode FISH.

Si les patients ont un score de 2 ou 3, on pourrait d'emblée leur proposer le cétuximab. Si leur score est à 0 ou 1, les tests biologiques permettraient un screening des patients les plus à même de répondre au cétuximab.

Cela limiterait donc le recours à des tests biologiques onéreux et difficiles d'accès.

Néanmoins, ce score est à valider par une analyse rétrospective d'études prospectives, voire par des études prospectives sur des populations plus larges. Il sera nécessaire de rechercher une corrélation entre les paramètres du score et les mutations de κ -ras, ce qui ne peut être fait dans notre étude rétrospective, la plupart des tumeurs étant difficilement accessibles.

A la lumière de nos résultats, si nos paramètres sont bien liés à κ -ras, on peut considérer que l'utilisation du cétuximab nous a permis de mettre en évidence que nous sommes en présence de deux maladies distinctes : avec ou sans mutations de κ -ras et la prise en charge de ces maladies doit au moins en partie être différente.

7-CONCLUSION

Les résultats de cette étude rétrospective effectuée sur des patients non sélectionnés porteurs d'un cancer colorectal métastatique, ont confirmé, d'une part que le statut EGFR n'est pas un outil valable pour prédire l'efficacité d'un protocole thérapeutique basé sur le cétuximab, et d'autre part, ils suggèrent que les patients ayant présenté une réponse antérieure à l'irinotécan, ne présentant qu'un seul site métastatique et ayant une maladie évoluant de longue date sont plus à même de répondre à l'association cétuximab-irinotécan.

BIBLIOGRAPHIE

1. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003 ;51 :3-30
2. Pages F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, Mlecnick B et al. Effector memory cells, early metastasis and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353(25) :2654-66
3. Sincrope FA, Rego RL, Foster N, Sargent DJ, Windschitl HE et al. Microsatellite instability accounts for tumor site related differences in clinicopathologic variable and prognosis in human colon cancers. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(12): 2818-25.
4. Cunningham D, Glimelius B. A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who have failed 5-fluorouracil therapy. V301 Study Group. *Semin Oncol*. 1999; 26(1 Suppl 5):6-12.
5. Machover D, Diaz-Rubio E, de Gramont A, Schilf A, Gastiaburu JJ, Brienza S, Itzhaki M, Metzger G, N'Daw D, Vignoud J, Abad A, Francois E, Gamelin E, Marty M, Sastre J, Seitz JF, Ychou M. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol*. 1996 Jan;7(1):95-8.
6. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-237
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; 343:905-914
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 multicenter randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047
9. Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Ann of Oncol* 2002;13:1841-1851.
10. Killian A, Di Fiore F, Le Pessot F, Blanchard F, Lamy A, Raux G, Flaman JM, Paillot B, Michel P, Sabourin JC, Tuech JJ, Michot F, Kerckaert JP, Sesboué R, Frebourg T. A simple method for the routine detection of somatic quantitative genetic alterations in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):645-53.

11. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19:183-232.
12. Saltz L, Rubin M, Hochster H, Tchekmeydian S, Waksal et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor. ASCO, 2001.
13. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
14. Ducreux M, Ychou M, Khayat D, Seitz JF, de Gramont A, Kaminsky MC, Becouarn Y, Cunningham D. Essai de phase II randomisé, cétuximab en association avec l'irinotécan ou en monothérapie chez des patients ayant progressés sous irinotécan et exprimant le récepteur de l'Epidermal Growth Factor. SNFGE 2004, séance plénière 07.04.04
15. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-345
16. Adenis A, Hebbar M. Targetting the epidermal growth factor receptor in colorectal cancer: clinical results. *Bull Cancer* 2005; 92: S21-8
17. Robert C, Soria JC, Spatz A et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005; 6:491-500.
18. Hebbar M, Wacrenier A, Desauw C et al. Lack of usefulness of epidermal growth factor-receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2006;17: 855-857.
19. Messa C, Russo F, Caruso MG, Di Leo A. EGF, TGF- α and EGFR in human colorectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 1998;37:285-9
20. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N, Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-232
21. Chung KY, Shia J, Kemeny NE 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; 23:1803-1810.

22. Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R et al. Epidermal growth factor status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: Implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies
23. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6:279-286
24. Atkins D, Reiffen KA, Tegmeier CL et al. Immunohistochemical detection of EGFR in paraffin-embedded tumor tissues: variation in staining intensity due to choice of fixative and storage time of tissue sections. *J Histochem* 2004;52:893-901.
25. Ooi A, Takehana T, Li X et al. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancer: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2004;17:895-904.
26. Lièvre 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: 3992-3995.
27. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007; 96:1166-1169.
28. Vallböhmer D, Zhang W, Gordon M, Yang DY et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3536-3544.
29. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
30. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal refractory to irinotecan, oxaliplatin and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4914-4921.
31. Vincenzi B, Santini D, Rabitti C, Coppola R, Beomonte Zobel, Trodella L, Tonini G. Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients: a single centre phase II trial. *British J Cancer* 2006;94:792-797.
32. Conroy T, Bleiberg H, Glimelius B. Quality of life in patients with advanced colorectal cancer: what has been learnt? *Eur J Cancer*. 2003 Feb; 39(3):287-94.
33. Conroy T, Adenis A, Bouche O, Merrouche Y, Mitry E, Gory-Delabaere G; Standards, Options et Recommandations; Institut national du cancer; Federation nationale des centres de lutte contre le cancer; Ligue nationale contre le cancer; Société nationale française de Gastro-Enterologie; FFCD; GERCOR; Federation

hospitalière de France; Federation nationale de Cancerologie des CHRU; Federation française de cancérologie des CHG. Recommendations for clinical practice: management with first-line palliative chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer Bull Cancer. 2006 Feb 1; 93(2):197-200.

34. Richter P, Milanowski W, Kubisz A, Nowak W. Age as a prognosis factor in colorectal cancer treatment. *Przegl Lek.* 2005; 62 (12): 1440-3
35. Endreseth BH, Romundstad P, Myrvold HE, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A; Norwegian Rectal Cancer Group. Rectal cancer in the young patient. *Dis Colon Rectum*, 2006 Jul; 49 (7): 993-1001
36. Köhne CH, Cunningham D, Di CF et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 308–317
37. Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 1013-1017.
38. Massacesi C, Norman A, Price T et al. A clinical nomogram for predicting long-term survival in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2044-2052.
39. MB Meyers, VJ Merluzzi, BA Spengler, JL Biedler. Epidermal growth factor is increased in multidrug-resistan Chinese hamster and mouse tumor cells.
40. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R et al. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 994-1003
41. Nemunaitis J, Cox J, Meyer W et al. Irinotecan hydrochloride (CPT-11) resistance identified by κ -ras mutation in patients with progressive colon cancer after treatment with 5-fluorouracil (5-FU). *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 527-529
42. Conlin A, Smith G, Carey FA, Wolf CR, Steele RJ. The prognosis significance of κ -ras, p53 and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut* 2005; 54: 1283-1286
43. Bazan V, Migliavacca M, Zanna I et al. Specific codon 13 κ -ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 κ -ras mutations are associated with mucinous histotype. *Ann Oncol* 2002; 13: 1438-1446
44. Anwar S, Frayling IM, Scott NA, Carlson GL. Systematic review of genetic influences on the prognosis of colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1275-1291

45. Assersohn L, Norman A, Cunningham D, Benepal T, Ross PJ, Oates J. Influence of metastatic site as an additional predictor factor for response and outcome in advanced colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1999;79:1800-5
46. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-8.
47. Van Cutsem et al, ASCO 2007, abstract 4000
48. Kressner U, Bjorheim J, Westring S, Wahlberg SS, Pahlman L, Glimelius B, Lindmark G, Lindblom A, Borresen-Dale AL. Ki-ras mutations and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1998; 34(4):518-21.

VU

NANCY, le 5 juin 2007

Le Président de Thèse

Professeur M. A. BIGARD

NANCY, le 7 juin 2007

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 12 juin 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ:

Objectif : L'objectif était d'identifier des facteurs cliniques prédictifs de réponse au cétuximab-irinotécan (CI) chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan.

Patients et méthodes : Analyse rétrospective de patients traités par cétuximab (400mg/m² semaine 1 puis 250mg/m² les semaines suivantes) plus irinotécan (180mg/m²/2semaines). Les données cliniques suivantes ont été évaluées en analyse uni-variées et multi-variées : données démographiques, durée de la maladie, réponse aux chimiothérapies antérieures, intervalle libre sans irinotécan, nombre de sites métastatiques et statut EGFR tumoral par immunohistochimie.

Résultats : 311 patients ont été analysés. Le taux de réponse objective sous CI était de 26%. En analyse univariée, une réponse antérieure à l'irinotécan, une durée d'évolution ≥ 24 mois, une évolution métastatique ≥ 18 mois, un intervalle libre sans irinotécan $\geq 1,8$ mois et la présence d'un seul site métastatique étaient prédictifs de réponse au CI.

En analyse multivariée, une valeur prédictive indépendante était confirmée pour la réponse antérieure à l'irinotécan, durée d'évolution de la maladie et le nombre de sites métastatiques. Le statut EGFR n'avait pas de valeur prédictive. Sur 35 patients EGFR négatifs, chez 14(40%) une réponse objective a été constatée.

Conclusion : La réponse antérieure à l'irinotécan, la durée d'évolution de la maladie et le nombre de sites métastatiques sont des facteurs prédictifs indépendants de réponse au cétuximab. Cette étude apporte de nouvelles preuves de l'intérêt de traiter aussi les patients EGFR négatifs par cétuximab.

TITRE :

Assessment of baseline clinical predictive factors of response to cetuximab-irinotecan in patients with irinotecan refractory metastatic colorectal cancer.

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE-ANNÉE 2007

MOTS CLEFS: Cancer colorectal- cétuximab- facteurs prédictifs

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex