

lignes de chimiothérapie ; respectivement 48 %, 23 % et 15 % avaient des antécédents d'HTA, cardiaque et thrombotique. La comparaison historique aux 2 études de Miller [2, 4] suggère une plus grande toxicité du bevacizumab chez le sujet âgé et incite donc à la prudence : les accidents thrombotiques, hémorragiques et les perforations de grade 3 ou 4 sont plus fréquents et 5 % d'événements de grade 5 sont rapportés. Les HTA de grade 3 ou 4 ne semblent par contre pas plus fréquentes (7,5 %). Ceci est en concordance avec ce qui a été rapporté dans une série de 224 patients de plus de 70 ans traités par bevacizumab + cytotoxique pour un CBNPC [5].

Toutefois, ce cas clinique est bien la preuve que l'on peut attendre d'un tel traitement un bénéfice important même chez des sujets âgés. Il paraît nécessaire, comme toujours en oncogériatrie, de réaliser avant l'initiation du traitement une évaluation correcte de l'état physique et mental du sujet âgé car la balance bénéfique/risque est plus étroite. Les données de la littérature étant réduites, il faut entreprendre des essais thérapeutiques chez ces patientes.

Références

1. Wieldiers H, Pariadens R. *Cancer Treat Rev* 2004 ; 30 : 333-42.
2. Miller K, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2666-76.
3. Richardson S, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : abst 9569.
4. Miller KD, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 792-9.
5. Ramalingam SS, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 60-5.

Cas clinique

Cancer colique métastatique

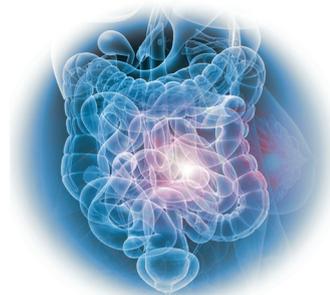
Emmanuel Mity¹, David Malka²

¹ Service d'hépatogastro-entérologie et oncologie digestive, AP-HP Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

<emmanuel.mity@apr.aphp.fr>

² Service de gastroentérologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

<malka@igr.fr>



L'observation

Monsieur P., âgé de 74 ans, est hospitalisé en urgence pour occlusion colique. Il s'agit d'un ingénieur en retraite, veuf, vivant seul à proximité de ses trois enfants, parfaitement autonome. Il n'a pas d'autres antécédents personnels qu'une hypertension artérielle (HTA) bien équilibrée sous traitement (monothérapie) et la mise en place d'une prothèse totale de hanche gauche il y a quelques années. Il ne déclare aucune allergie ou intoxication alcoolotabagique. Il n'y a pas d'antécédent familial notable.

Depuis quelques semaines, Monsieur P. se plaignait d'une constipation avec épisodes douloureux abdominaux et d'un amaigrissement de 3 kg. Il signale également un épisode de rectorragies qu'il a rapporté à des hémorroïdes. Depuis 24 heures, il présente un tableau d'occlusion colique typique. Une tomodensitométrie a mis en évidence une masse colique droite et une volumineuse lésion (150 x 110 mm) développée au niveau des segments V et VIII du foie, débordant dans le segment IV et proche de la bifurcation portale (figure 1). Compte tenu du tableau d'occlusion, une intervention est décidée. L'exploration chirurgicale confirme l'existence d'une

volumineuse tumeur du côlon droit avec métastase hépatique unique non résécable d'emblée, sans carcinose péritonéale associée. Une colectomie droite est réalisée permettant l'exérèse complète de la tumeur primitive. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire conclut à l'existence d'un adénocarcinome bien différencié classé pT3N1M1. Une analyse moléculaire montre la présence d'une mutation tumorale de l'oncogène KRAS. Les suites opératoires sont simples.

Le dossier est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire oncologique après une consultation d'oncogériatrie permettant de confirmer le « vieillissement harmonieux » du patient et l'absence de contre-indication à l'utilisation d'un traitement anticancéreux optimal. Compte tenu du caractère potentiellement résécable de la métastase hépatique en cas de bonne réponse, l'objectif du traitement est d'obtenir une réponse tumorale objective maximale. Un traitement associant une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile (5FU), acide folinique et irinotecan (schéma FOLFIRI) et le bevacizumab est préconisé.

Un site d'accès veineux sous-cutané est mis en place et la chimiothérapie débutée sept jours plus tard.

Le début du deuxième cycle de chimiothérapie doit être reporté d'une semaine en raison de l'existence d'une neutropénie de grade III, sans fièvre. On choisit alors d'instaurer une prophylaxie secondaire par facteur de croissance hématopoïétique pour pouvoir maintenir le schéma de chimiothérapie initial. Trois autres cycles de chimiothérapie sont effectués aux doses et aux dates prévues. On ne note pas d'effet indésirable spécial, en particulier pas d'augmentation de la pression artérielle ni de protéinurie.

Un bilan d'évaluation après deux mois de traitement montre une bonne efficacité antitumorale avec diminution significative de la taille de la métastase hépatique (70 x 35 mm) qui est alors jugée résécable (figure 2). Le patient est opéré un mois après réalisation de deux cycles supplémentaires de chimiothérapie (le dernier sans bevacizumab). Une hépatectomie droite élargie au segment IV permettant une exérèse complète de la métastase hépatique est effectuée. Les suites opératoires sont simples et le patient retourne rapidement à son domicile.

La reprise postopératoire de la chimio-

thérapie est proposée pour une période de 2 à 3 mois mais non réalisée à la demande du patient. Neuf mois plus tard, une récurrence métastatique hépatique et pulmonaire est diagnostiquée, pour laquelle une chimiothérapie par 5FU, acide folinique et oxaliplatine (FOLFOX) est entreprise. Le patient est actuellement en cours de traitement avec une maladie stabilisée.

Commentaires

Choix du traitement : principes généraux

Malgré les progrès réalisés au cours des dernières années, le pronostic du cancer colorectal métastatique (CCRM) reste mauvais. En cas de métastases hépatiques isolées, une exérèse chirurgicale des métastases doit toujours être envisagée, car c'est le seul traitement potentiellement curatif qui permet une amélioration du pronostic avec un taux de survie à cinq ans de l'ordre de 30-40 %. En cas de métastases hépatiques non résécables d'emblée mais pouvant le devenir en cas de bonne réponse au traitement, l'objectif est d'obtenir la meilleure réponse tumo-

rale possible : il existe en effet une bonne corrélation entre taux de réponse et taux de résécabilité secondaire des métastases [1]. Plusieurs associations de chimiothérapie ont montré leur intérêt dans cette situation en permettant d'obtenir des taux de réponse objective importants, notamment les trithérapies cytotoxiques associant 5FU, acide folinique, irinotecan et oxaliplatine [2], l'association d'une chimiothérapie intraveineuse par 5FU et acide folinique et d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique par oxaliplatine (en cas de métastases hépatiques exclusives) [3], et l'association d'une bithérapie cytotoxique 5FU (plus acide folinique)-irinotecan et du bevacizumab [4].

Collectivement, les données des essais randomisés et de deux grandes études observationnelles nord-américaine (BRIT) et majoritairement européenne (First BEAT) totalisant chacune près de 2 000 patients avec CCRM montrent que, hormis l'HTA et les saignements minimes à modérés (épistaxis notamment), les effets indésirables spécifiques potentiellement sévères du bevacizumab (événements thromboemboliques artériels – et non veineux



Figure 1. Tomodensitométrie abdominale avant chimiothérapie.

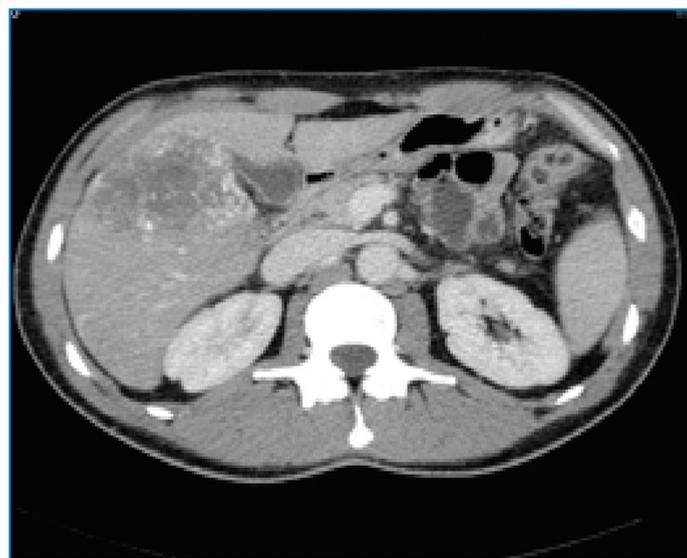


Figure 2. Tomodensitométrie abdominale après 2 mois de chimiothérapie.

–, hémorragies, perforations digestives) sont rares. Une analyse récente montre que ces effets indésirables deviennent de plus en plus rares au cours du traitement par bevacizumab, seule l'HTA restant fréquente, et ayant même tendance à augmenter au cours du temps.

Choix du traitement : particularités chez le sujet âgé

Chez les sujets âgés, la décision thérapeutique doit être prise individuellement, idéalement dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire et après réalisation d'une évaluation gériatrique. L'âge physiologique, et non pas l'âge calendaire, ainsi que les éventuelles comorbidités devront être pris en compte. Les patients ayant un « vieillissement harmonieux » devraient pouvoir bénéficier d'un traitement optimal, tel qu'il aurait été proposé à des patients plus jeunes. En pratique, les données prospectives concernant l'efficacité et la tolérance de ces protocoles de chimiothérapie chez les patients âgés restent encore rares et trop de patients âgés ne reçoivent pas un traitement optimal. Des données récentes suggèrent pourtant

que la tolérance et l'efficacité d'une association de chimiothérapie, y compris une bithérapie (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI), et de bevacizumab ne sont pas différentes chez les patients âgés sélectionnés et chez les patients plus jeunes [5, 6].

Dans le cas particulier de ce patient ayant une HTA (qui ne constitue pas une contre-indication lorsqu'elle est bien équilibrée), sans antécédents thromboemboliques artériels et dont la tumeur primitive avait été réséquée, un traitement anti-angiogénique par bevacizumab était tout à fait envisageable. En cas de tumeur primitive en place, l'introduction du bevacizumab doit être mûrement pesée, compte tenu d'un risque majoré dans cette situation de survenue d'une complication sévère à type de perforation ou d'hémorragie digestive [7]. Il faut toutefois noter qu'une proportion notable de ces effets indésirables peu fréquents, spécifiques des anti-angiogéniques, survient en dehors du site de la tumeur primitive.

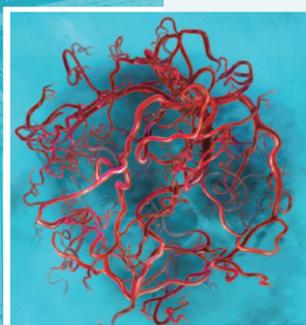
Un traitement par bevacizumab peut être débuté sept jours après mise en place d'un site d'accès veineux sous-cutané sans augmentation significative du risque de

complications locales (hémorragie, thrombose, retard de cicatrisation) [8]. En revanche, en cas de geste chirurgical important, le bevacizumab, du fait de sa longue demi-vie (environ 17-21 jours), doit impérativement être arrêté 6 semaines avant l'intervention (comme dans cette observation) : plusieurs études ont montré l'absence d'augmentation de la morbidité ou de la mortalité après chirurgie des métastases hépatiques lorsqu'un tel délai était respecté. Le bevacizumab ne sera repris qu'après un délai d'au moins 28 jours après toute chirurgie majeure.

Références

1. Folprecht G, et al. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 1311-9.
2. Falcone A, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1670-6.
3. Ducreux M, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4881-7.
4. Hurwitz H, et al. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-42.
5. Barrueco J, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : abst 4076.
6. Cassidy J, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 (Suppl. 8) : viii 125.
7. Sugrue M, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3535.
8. Berry S, et al. *Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium* 2006 : 245.

A l'occasion des 20 ans de la découverte du VEGF, Roche, en partenariat avec l'IVS, est heureux de vous convier à une réunion



VEGF : de la découverte aux apports thérapeutiques

Paris • 27/28 mars 2009
Hôtel Hilton Arc de Triomphe Paris

52, boulevard du parc 92200 Neuilly sur Seine Tél : 01 46 40 50 00 - www.roche.fr



Avec la participation de H. Dvorak, N. Ferrara, D. Mc Donald