



Case Report

Traitement de Maintenance Par Anti-EGFR Du Cancer Colique: Cas Clinique Et Revue De La Literature

(Anti-EGFR Maintenance Treatment of Colon Cancer: Clinical Case and Literature Review)

Author(s): F. ATIF^{*1}, I.Louafi², S. Semar³

^{*1,2}Department of Medical Oncology Center, Pierre and Marie Curie, Algiers

³Department of Medical Imaging Center, Pierre and Marie Curie, Algiers

Corresponding Author: *F. ATIF

Abstract:

<p>Introduction: Face à un malade présentant une néoplasie colique, devenu au stade de métastases au niveau hépatique après chimiothérapie adjuvante et récidivant après métastasectomie hépatique, le cancérologue s'interroge sur le projet le plus pertinent. Actuellement plusieurs facteurs prédictifs de la réponse à des traitements médicamenteux anti cancéreux sont connus comme les facteurs moléculaires (RAS et anticorps anti-EGFR) ouvrant la voie d'un traitement personnalisé du cancer colique. Devant une néoplasie étiquetée de « jamais guérissable, » l'orientation vers un traitement d'entretien peut permettre une prolongation de la réponse obtenue par la chimiothérapie néoadjuvante, retarder la progression voire même assurer de longues survies et apporter une qualité de vie. Le traitement d'entretien peut être une continuation de la même chimiothérapie néoadjuvante ou de l'un de ses composants .</p> <p>Objectifs: Ce travail vise à montrer les difficultés rencontrées pour établir le diagnostic positif, d'évoquer un des concepts du traitement d'entretien , ses avantages et ses inconvénients chez un patient suivi pour une néoplasie colique au service d'Oncologie Médicale du centre Pierre et Marie Curie d'Alger.</p> <p>Cas présenté: Un patient de 53 ans, était suivi pour un adénocarcinome du colon diagnostiqué après chirurgie d'une diverticulite chronique compliquée. Le patient a progressé au niveau du foie immédiatement après la fin de la chimiothérapie adjuvante. La métastasectomie hépatique réalisée après était suivie d'un échec devant l'apparition de nouvelles lésions au foie. Il a ensuite reçu une chimiothérapie associée à la thérapie ciblée qui a été maintenue malgré une réponse thérapeutique complète. Le patient est actuellement en rémission complète avec un follow up de onze ans.</p> <p>Conclusion : Le traitement de maintenance peut être une alternative comme mené dans plusieurs essais. L'impact thérapeutique est encore en phase d'étude.</p>	<p style="text-align: center;">Manuscript Information</p> <p>Received Date: 22-05-2023 Accepted Date: 28-05-2023 Publication Date: 04-06-2023 Plagiarism Checked: Yes Manuscript ID: IJCRM:2-3-4 Peer Review Process: Yes</p> <hr/> <p style="text-align: center;">How to Cite this Manuscript</p> <p>F. ATIF, I. Louafi, S. Semar. Anti-EGFR Maintenance Treatment of Colon Cancer: Clinical Case and Literature Review. International Journal of Contemporary Research in Multidisciplinary. 2023; 2(3):20-25.</p>
--	--

Keywords: Anti -EGFR, Cancer, Colon, Maintenance, Métastases.

Introduction:

Parmi les néoplasies préoccupantes dans notre pays, le cancer colorectal (CCR). L'incidence de cette tumeur maligne est en augmentation. Elle occupe la deuxième place dans les deux sexes, chez l'homme après le néoplasme du poumon et chez la femme après le cancer du sein et la mortalité était au troisième rang en 2020 dans les deux sexes (Globocan 2020).

Le diagnostic positif du cancer colique est parfois difficile à l'imagerie devant les variantes anatomiques et en cas de stigmates en rapport avec une diverticulite ou une inflammation péritonéale. Cette difficulté peut également se voir notamment lors des cancers inflammatoires et des formes compliquées comme l'occlusion grêle ou appendiculaire et les perforations [1]. En cas de diagnostic à un stade avancé ou de récurrence, la survie globale est diminuée et la guérison reste exceptionnelle [2].

Afin d'assurer un meilleur contrôle de la maladie, le recours à d'autres méthodes de traitement est envisagé. En cas de maladie métastatique, un traitement d'entretien a pour but la prolongation de la réponse obtenue par la chimiothérapie néoadjuvante pour éviter une éventuelle progression et prolonger la survie. Elle est maintenue jusqu'à progression avant l'introduction d'une nouvelle thérapie [3].

A partir d'un cas clinique, nous avons rappelé les difficultés rencontrées pour parvenir au diagnostic positif de cancer colique puis abordé les particularités du traitement de maintenance, en évoquant, parmi les concepts de cette stratégie thérapeutique utilisée chez notre patient, discuté son potentiel et montré ses limites.

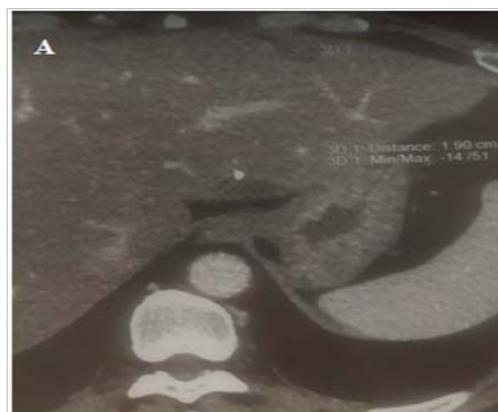
Cas clinique :

Homme, médecin, âgé de 53 ans, aux antécédents de tabagisme depuis une vingtaine d'années, de diabète de type 2 et de notion de néoplasie colique chez le père et le frère, a présenté en Janvier 2010 des épisodes d'accès douloureux répétés du flanc gauche accompagnés de fièvre. Le diagnostic d'abcès sigmoïdien sur diverticulose était alors retenu sur les échographies abdominopelviques retrouvant un épaississement pariétal sigmoïdien hypoéchogène, à contours réguliers et akinétique. Le colo-scanner a visualisé un épaississement pariétal du haut sigmoïde, réhaussé par le produit de contraste, irrégulier associé à une densification de la graisse en regard, en faveur d'une diverticulite avec une collection liquidienne bien limitée évoquant un abcès per sigmoïdien. La coloscopie à distance de l'épisode aigu a objectivé un aspect soufflé et polyplôïde de la jonction recto-sigmoïdienne avec une inflammation non spécifique à l'étude histologique. La biologie témoignait d'un état inflammatoire avec une hyperleucocytose à 13.500/mm³, fibrinogène à 6,69 gr/l et protéine C réactive (CRP) à 26,5 mg/l. Le patient était traité par des antibiotiques à chaque épisode infectieux récidivant.

Devant l'aggravation de la symptomatologie, le malade a été opéré en Mai 2011 en urgence dans un tableau péritonéo-occlusif (contracture abdominale, arrêt du transit et exacerbation de la douleur), le scanner

thoraco-abdominopelvien (TAP) préopératoire montrait un épaississement sténosant du haut sigmoïde associé à une diverticulite. Les marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 étaient normaux. La chirurgie réalisée était une résection colocolique antérieure suivie d'un curage ganglionnaire d'une tumeur bourgeonnante entièrement nécrosée, découverte en peropératoire. L'étude anatomo-pathologique était en faveur d'un adénocarcinome bien différencié lieberkuhnien infiltrant jusqu'au méso avec 17 ganglions réactionnels et présence de nombreux embolus vasculaires. La tumeur était classée selon la classification TNM 2017 (8^{ème} édition) PT3N0M0. Devant la présence de facteurs pronostiques (l'urgence et les embolus vasculaires), une chimiothérapie adjuvante a été indiquée. L'état général du malade était bon : Performances (PS=0), et nutritionnel correct avec un indice de masse corporelle (IMC) normal (25 Kg/m²) ainsi qu'un bilan pré-thérapeutique normal. Une chimiothérapie orale était instaurée de type Capécitabine à la dose de 2500 mg/m² par jour pendant 14 jours avec une semaine off, soit une cure tous les 21 jours avec un total de huit cures s'étalant de juin 2011 à Novembre 2011. La tolérance clinique et biologique était bonne. L'évaluation après la fin de chimiothérapie a retrouvé des marqueurs tumoraux normaux, une stéatose hépatique et une localisation secondaire hépatique du segment III sur le scanner, confirmée à l'IRM (Février 2012). Après discussion à la réunion de concertation multi-disciplinaire, le patient a bénéficié d'une métastectomie de la lésion du segment III de 26 mm et d'un nodule de 1 cm sur le segment II découvert en peropératoire (Mars 2012). L'étude histologique a confirmé la nature métastatique des deux (2) lésions hépatiques d'origine colique. Une deuxième évaluation post opératoire était réalisée, les marqueurs tumoraux étant toujours normaux et le scanner (Figure 1, A) a montré une nouvelle lésion hépatique sous capsulaire du lobe gauche du segment II de 19 mm.

Figure-1 (A): Secondary hepatic lesion on CT scan

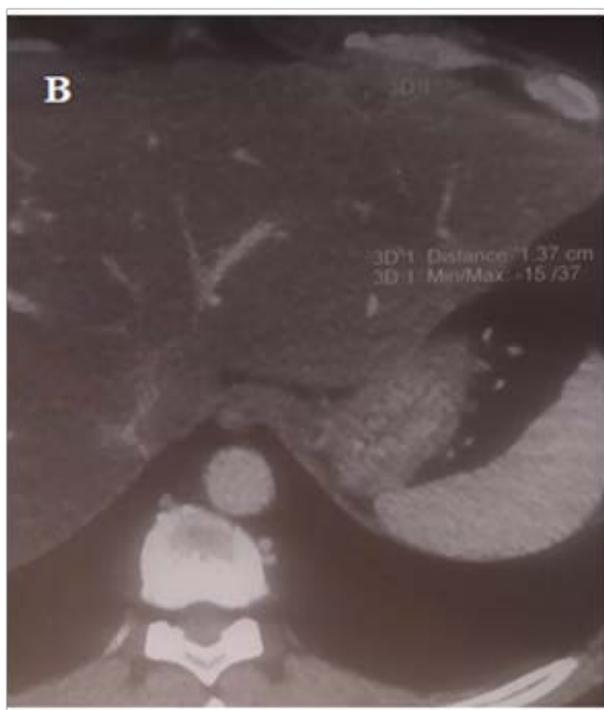


A: Avant la chimiothérapie (Mai 2012): 19mm

A: Before chemotherapy (May 2012): 19mm

Le profil biologique du patient était RAS et BRAF sauvages, il a été décidé de l'association folfiri+cétuximab : Irinotecan : 180 mg/m² jour 1 ; leucovorine 400 mg/m² ; fluorouracile 400 mg/m² en bolus et 2400 mg/m² en infusion continue sur 24 heures pendant 2 jours ;cétuximab tous les 14 j à la dose de 500 mg/m² avec une prémédication au préalable. Après le premier cycle (C1) Mai 2012 ,le patient a présenté une toxicité digestive de grade II (vomissements et de diarrhée) et cutanée de grade II (lésions acnéiformes) au niveau du visage et du cou, avec des papules et pustules ± prurit couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle (SC) et ceux , malgré les mesures préventives. Une antibiothérapie locale puis orale a été nécessaire avec une réévaluation toutes les deux semaines .Le scanner TAP après six cycles (Figure I ,B) a retrouvé un seul nodule sous capsulaire du segment II de 14 mm avec une réponse thérapeutique partielle.

Figure-I (B): Secondary hepatic lesion on CT scan



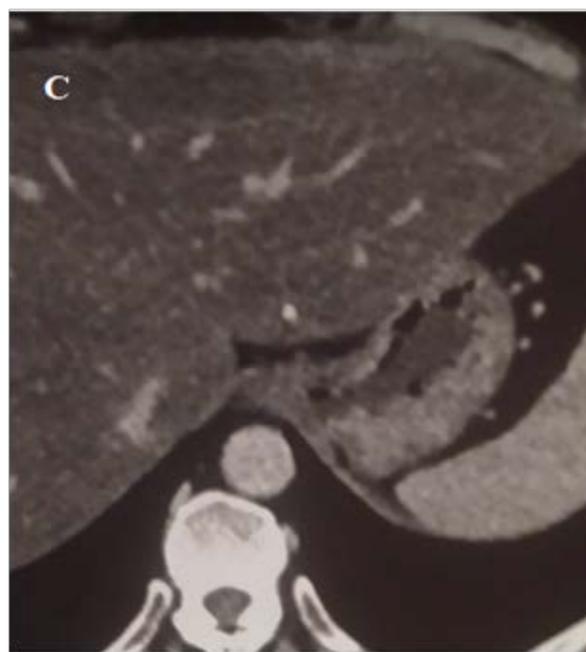
B: Régression partielle après C6 (Aout 2012): 14 mm

B: Partial regression after C6 (August 2012): 14 mm

Après discussion avec le patient, le traitement était poursuivi avec quatre cycles supplémentaires malgré l'aggravation de son diabète nécessitant une insulinothérapie et la majoration des lésions acnéiformes touchant plus de 30% de la SC , nous obligeant à poursuivre l'antibiothérapie et à réduire la dose de cétuximab d'une dose lors de sa première

Apparition jusqu'à récupération puis à la deuxième manifestation, réduction à 80 % de la dose initiale . Une échographie hépatique réalisée après le dixième cycle (Octobre 2012) et un scanner abdominal n'ont objectivé aucune lésion hépatique secondaire (Figure I ,C) avec des marqueurs toujours normaux

Figure I (C): Absence of secondary liver lesion on CT scan



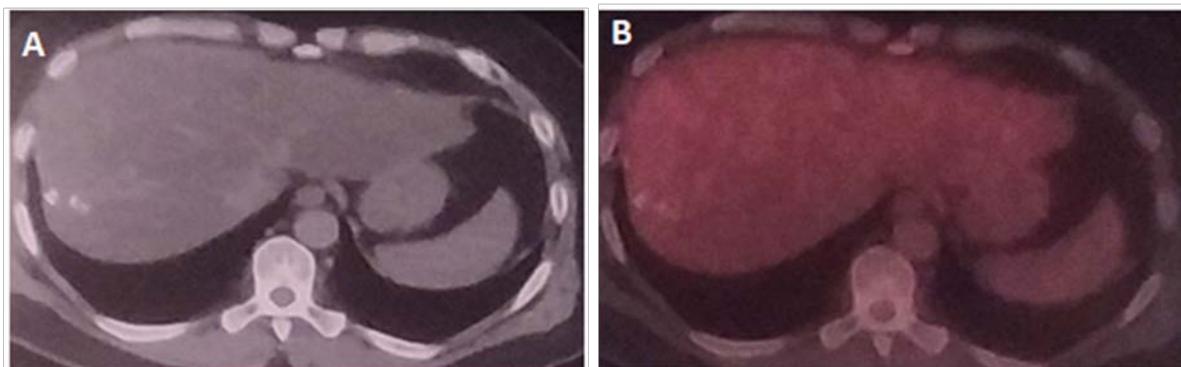
C: Régression complète de la lésion à la fin de la chimiothérapie (Octobre 2012).

C: Complete regression of the lesion at the end of chemotherapy (October 2012).

Compte tenu de la réponse thérapeutique obtenue, nous avons proposé après consentement du patient , de poursuivre le même traitement par six cycles supplémentaires entrant dans le cadre de traitement « d'entretien ou de maintenance » , tout en gérant les effets secondaires induits. Le scanner d'évaluation de Décembre 2012 fin de chimiothérapie (Figure II A) a montré une réponse complète de la lésion hépatique et le PET-SCAN de Jan 2013 (Figure II B) confirme l'absence de métastases hépatiques et à distance.

Figure II: Corrélation TDM (A) / TEP-TDM (B): absence de nodule hépatique (Janvier 2013)

Figure II: CT SCAN (A) / PET-CT (B) correlation: absence of hepatic nodule (January 2013)



Le patient est toujours vivant, en rémission complète (RC) avec un recul de onze (11) ans.

Discussion:

La présence d'antécédents familiaux est considérée comme un des facteurs qui augmenterait le risque de CCR. Une revue de la littérature englobant 59 études a démontré qu'en cas d'antécédent familial au premier degré, le risque de développer un CCR est de 2,24 et passerait en cas d'existence de deux antécédents familiaux au premier degré à 3,97^[4]. Notre patient avait deux parents atteints de CCR. D'un autre côté, la relation entre diabète et CCR a été retenue sur des études de cohorte et de cas-témoin expliquant le risque par l'hyperinsulinémie d'une part et d'autre part, par l'exposition aux agents potentiellement cancérogènes pour la muqueuse intestinale du fait d'un long transit intestinal^[5]. Parallèlement, le tabagisme favorise l'apparition de CCR comparée aux non-fumeurs [6]. Notre patient était un fumeur chronique.

Le cas présenté a posé le problème de diagnostic positif de cancer colique devant un tableau initial clinique, biologique et radiologique évoquant une diverticulite du côlon. La diverticulite est l'une des principales causes d'abdomen aigu fébrile chez l'adulte.

Chez les patients avec une diverticulite compliquée, la réalisation de la colonoscopie doit se faire en absence de chirurgie antérieure dans un délai de quatre à six semaines de la complication, et si elle n'est pas réalisée durant les trois années précédentes^[7]. La coloscopie a été faite chez notre patient en dehors de toute complication aiguë vu le risque non négligeable de perforation estimé selon les auteurs entre 1 à 2%, devant l'âge supérieur à 50 ans, les antécédents familiaux, la symptomatologie récidivante et les signes radiologiques. Néanmoins, la distinction entre diverticulite et CCR peut s'avérer parfois difficile. En effet, sa prévalence se situe entre 7,9 et 8,3 % pour le groupe avec une diverticulite compliquée, contre 0,5 % et 1,2 % pour les formes simples^[8]. Pour notre patient, la découverte du cancer ne s'est faite qu'après complication de la diverticulite. La place du scanner multi barrettes est indiscutable pour le diagnostic et la conduite thérapeutique notamment devant un abcès situé en péri-colique^[9]. Sur le plan thérapeutique, le patient RAS sauvage et de localisation tumorale gauche, a bénéficié de l'association folfiri+cétuximab

toutes les 2 semaines comme traitement de première ligne métastatique pour éviter l'apparition de la neuropathie dont il était prédisposé vu ses antécédents de diabète. Le cetuximab améliore à la fois les survies et les réponses lorsqu'il est combiné à une chimiothérapie de première intention chez les patients RAS sauvage codon 12/13^[10] ainsi que le taux de résectabilité^[11]. Par ailleurs, l'efficacité du cetuximab est similaire qu'il soit associé au folfox ou au folfiri dans le traitement de première ligne du CCR métastatique^[12] ce qui a encouragé notre choix. L'administration du cetuximab a été pour notre patient bihebdomadaire ne nécessitant qu'une seule visite à l'hôpital toutes les deux semaines et a été une option de traitement pratique pour notre patient. L'efficacité et la tolérance du cetuximab toutes les deux semaines se sont avérées comparables à celles du schéma hebdomadaire^[13]. Notre patient a développé une toxicité cutanée acnéiforme précoce dès le premier cycle. Le degré de toxicité cutanée, en particulier sous forme de rashes acnéiformes, correspondait à une meilleure réponse thérapeutique.^[14,15,16,17] Elle serait en faveur d'une évolution plus favorable sur les réponses et les survies^[18].

Une réponse complète a été notée au huitième cycle. Devant ce résultat, nous avons convaincu le patient après discussion de poursuivre le traitement malgré la lassitude physique et psychologique, afin d'augmenter les chances de guérison et de prolonger la réponse du traitement initial. Le traitement d'entretien offre plusieurs intérêts. Effectivement, un médicament utilisé dans un protocole permet d'apprécier son efficacité et de connaître ses effets secondaires durant la chimiothérapie néoadjuvante et sera poursuivi tant qu'il apportera un gain thérapeutique. Il sera interrompu en cas de progression en vue d'une autre thérapeutique^[19]. Nous avons anticipé les essais encourageants de phase II randomisés tel que l'essai britannique COIN B^[20]. Cet essai a comparé après une chimiothérapie néoadjuvante associant Fofox-Cétuximab deux bras, le premier consistait en une pause complète sans traitement sauf en cas de progression de la maladie et dans quel cas, une chimiothérapie associée à la thérapie ciblée était

réinstaurée et dans le second bras, un traitement de maintenance par Cétuximab seul. Cet essai a démontré l'efficacité supérieure du traitement de maintenance par Cétuximab comparé à la pause complète sur les survies.

Après huit cures de chimiothérapie néoadjuvante associant Folfox-Cétuximab, l'essai espagnol MACRO2^[21] a randomisé en deux bras, le Cétuximab seul en maintenance pour le premier bras ou la poursuite de la chimiothérapie complète dans le deuxième bras. Les résultats étaient statistiquement non différents sur les taux de survie de patients sans progression à 9 mois (63,6 % versus 71,9 % ; $p=0,25$), et les médianes de survies SSP (8,9 mois versus 9,8 mois ; $p=0,09$) et la SG (e 23,6 versus 22,2 mois ; $p=0,54$)

Quant à l'essai TIME (PRODIGE 28)^[22], il compare après huit cures de chimiothérapie néoadjuvante de Folfiri-Cétuximab, deux bras, un traitement de maintenance par Cétuximab seul comparé à une pause thérapeutique. L'essai étant en cours.

Actuellement, aucun essai randomisé de phase III évaluant l'intérêt d'un traitement de maintenance incluant un anticorps anti-EGFR n'est en cours limitant par conséquent son indication. Si le choix de l'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante associée à un anticorps anti-EGFR s'applique chez les patients RAS non muté, le traitement de maintenance n'a pas aujourd'hui prouvé encore sa place.

À l'issue du seizième cycle (Décembre 2012) le patient était toujours en rémission complète (RC) et après un follow up de onze ans, le patient est toujours vivant et en RC.

Conclusion:

Le diagnostic positif du CCR peut s'avérer difficile et le recours à une imagerie performante est nécessaire. La stratégie de maintenance ou traitement d'entretien peut s'avérer efficace pour les patients porteurs d'une néoplasie colorectale étiquetée comme « incurable ». Elle peut apporter un gain sur la survie. Toutes fois, son indication doit tenir compte de la réponse ainsi que des effets secondaires de la chimiothérapie néoadjuvante, de la présence de cellules tumorales circulantes et du profil moléculaire de la tumeur au-delà du statut RAS, ainsi que sur les priorités du patient. Dans un futur proche, les études grâce à une bonne sélection des patients permettront d'utiliser le traitement d'entretien.

Remerciements:

Nous remercions toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger. Toute notre gratitude au patient qui a accepté la publication de son cas.

Conflits d'intérêt:

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Lettre de motivation:

Nous, auteur principal et co-auteurs de cet article attestons:

Que le manuscrit n'a pas été soumis pour publication dans un autre journal, que nous acceptons que l'article soit publié dans l'**International Journal of Contemporary Research in Multidisciplinary** et que nous validons la version soumise de l'article.

Références:

1. Boudiaf M. Sigmoidite diverticulaire : le point de vue du radiologue. *Rev Fr Gastro Entérol* 2000;36:25-8.
2. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. National Cancer Institute Bethesda, MD. 2009; Disponible en ligne: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/ (consulté le: 22 juin 2020)
3. Gridelli C, Maione P, Rossi A. Potential treatment options after first-line chemotherapy for advanced NSCLC : Maintenance treatment or early second-line ? *Oncologist* 2009;14:137-47.
4. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(2):216-27. [PubMed] [Google Scholar]
5. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1679-87. [PubMed] [Google Scholar]
6. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2765-78. [PubMed] [Google Scholar]
7. Sartelli M, Weber DG, Kluger Y et al (2020) 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg* 15:32
8. Meyer J, Orci LA, Combescure C et al (2019) Risk of colorectal cancer in patients with acute diverticulitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7(417):1448-1456.e17
9. Werner A, Diehl SJ, Farag-Soliman M, Düber C. Multi-slice spiral CT in routine diagnosis of suspected acute left-sided colonic diverticulitis: a prospective study of 120 patients. *Eur Radiol* 2003;13: 2596-603.
10. C. Bokemeyer, I. Bondarenko, J.T. Hartmann, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study *Ann Oncol*, 22 (2011), pp. 1535-1546
11. G. Folprecht, T. Gruenberger, W.O. Bechstein, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 11 (2010), pp. 38-47.
12. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R,

- Bodoky G, et al. Cetuximab et chimiothérapie comme traitement initial du cancer colorectal métastatique. *N Engl J Méd.* 2009 ; 360 :1408–1417.
13. Bouchahda M, Macarulla T, Liedo G, Lévi F, Elez ME, Paule B, et al. Faisabilité du cetuximab administré avec un schéma simplifié toutes les 2 semaines dans le cancer colorectal avancé : une analyse rétrospective multicentrique. *Med Oncol.* 2011;28:S253–8.
 14. 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– 45.
 15. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4914– 21.
 16. Pessino A, Artale S, Sciallero S, et al. First-line single-agent cetuximab in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 711– 6.
 17. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., et al. 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.
 18. Van Cutsem E, Rougier P, Kohne C, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy (CT) as 1st-line treatment for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results according to KRAS and BRAF mutation status. *EJC Suppl* 2009; 7: 345-45.
 19. Gridelli C, Maione P, Rossi A, . Potential treatment options after first-line chemotherapy for advanced NSCLC : Maintenance treatment or early second-line ? *Oncologist* 2009;14:137–47.
 20. Wasan H, Meade AM, Adams R et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 ;15 :631-9 .
 21. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, Sánchez Ruiz A, Guillén-Ponce C et al.; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer* 2018;101:263-272.
 22. Valerie Boige, Eric FRANCOIS, Meher BEN Abdelghani, Jean Marc Phelip, Valerie Le Brun-Ly, Laurent Mineuret al. Maintenance treatment with cetuximab versus observation in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Results of the randomized phase II PRODIGE 28-time UNICANCER study. *JAN 2021 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.*

Creative Commons (CC) License
<p>This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license. This license permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.</p>