

Un nouveau journal en cancérologie est-il vraiment nécessaire ?

Le journal du réseau cancer de l'Université Libre de Bruxelles (ULB) est un journal belge dont l'objectif est surtout de promouvoir la recherche clinique au sein de réseau cancer de ULB. Ce journal sera édité en langue française sans pour autant exclure l'anglais.

Pourquoi un nouveau journal en cancérologie ?

La recherche clinique est un outil essentiel au progrès en cancérologie. C'est la seule méthode qui va permettre la mise sur le marché d'un médicament actif. C'est aussi, pour les patients, la seule façon d'accéder à un nouveau médicament potentiellement actif, souvent longtemps avant sa commercialisation.

Il nous paraît important de faire connaître à la communauté médicale les stratégies mises en place pour lutter contre le cancer et comment la recherche clinique s'insère dans ce projet.

Nous pensons qu'un journal encourageant la recherche clinique se doit d'intégrer des approches qui sont traitées séparément dans les journaux traditionnels telles que : la méthodologie des études cliniques, les recommandations, les nouveaux médicaments, la recherche translationnelle, les aspects éthiques, la qualité de vie, la nouvelle législation sur les essais cliniques, le point de vue du patient et celui de l'industrie pharmaceutique.

Le format sera celui d'un journal d'information moderne : des articles de type éditorial courts, portant sur tous les aspects de la cancérologie, écrits par des médecins experts dans le domaine, des nouvelles brèves, des cas cliniques, des photos.

Le projet actuel comportera trois numéros en un an. Cette période test permettra de décider de l'utilité d'une telle publication et de son format.



Harry BLEIBERG
Directeur de la Recherche Clinique
en Gastro-entérologie
Institut Jules Bordet



Ahmad AWADA
Chef de Clinique
Clinique d'Oncologie Médicale
Institut Jules Bordet

Nous espérons que ce journal va s'implanter dans notre vie professionnelle comme un outil indispensable à une bonne compréhension du monde de l'oncologie, à une meilleure utilisation des ressources disponibles, avec comme objectif final les meilleurs soins possibles à nos malades.

Pourquoi un Réseau Cancer à l'Université Libre de Bruxelles ?

Le cancer... un ennemi redoutable que le NCI (National Cancer Institute) avait imaginé vaincre avant la fin du XX^{ème} siècle... !

Nous sommes bien loin d'avoir atteint cet objectif et plus que jamais, nous avons besoin d'unir nos forces, nos ressources et notre enthousiasme dans ce combat. Le mot clef qui résume ces efforts est le mot "collaboration". Celle-ci connaît depuis quelques années un essor considérable en cancérologie, au niveau européen et mondial.

Pourquoi une telle force de collaboration n'existe-t-elle guère à la plus petite échelle que représente notre Université ? Probablement parce qu'elle ne répondait à aucun besoin il y a de cela 20 ans ; l'Institut Bordet vivait en autarcie, confiant dans sa réputation inégalée en oncologie en Belgique ; l'hôpital Erasme, en plein développement, avait d'autres soucis et priorités que la cancérologie... et les hôpitaux de l'actuel réseau IRIS et de la Province accueillaient timidement les rares médecins de l'époque intéressés par cette nouvelle discipline appelée "ONCOLOGIE". Que de bouleversements depuis dans le paysage de l'oncologie de l'ULB et dans notre pays !

L'Institut Bordet n'est plus l'unique centre de référence en la matière. L'hôpital Erasme se soucie à présent de manière plus aiguë de la qualité des soins et de la recherche oncologique pratiquée dans ses murs. Le réseau IRIS et le réseau des hôpitaux de province revendiquent à juste titre l'accès, pour leurs patients cancéreux, à une oncologie moderne.

La "collaboration" entre ces quatre pôles apparaît d'emblée comme une solution élégante à leurs problèmes respectifs... en réalité elle revêt désormais un caractère vital et urgent, et ce pour 3 raisons :

1. Aucun des 4 pôles n'atteint la taille critique devenue nécessaire et indispensable pour conduire des essais thérapeutiques à l'ère de l'oncologie moléculaire : demain, ces essais s'adresseront à de petits sous-groupes de cancers ayant en commun un certain profil génétique et protéomique, et seuls les réseaux cancérologiques possédant les réservoirs de tels patients seront sollicités pour participer à cette recherche clinique.

2. Qui parle d'oncologie moléculaire parle aussi de la possibilité de caractériser en profondeur chaque tumeur et l'hôte qui la porte : ce défi ne peut être relevé qu'avec le soutien des laboratoires de notre Université.

3. La Nouvelle Directive Européenne en matière d'essais cliniques est entrée en application ; qu'on la défende ou qu'on la haïsse, ses conséquences à court terme sont claires : les coûts de la recherche seront multipliés par un facteur 2 ou 3. Si l'industrie pharmaceutique peut encaisser ce surcoût, il n'en va pas de même pour le monde académique dont la recherche non commerciale risque de s'anémier considérablement. Le meilleur moyen de relever ce défi est de restructurer les unités de recherche : des regroupements doivent être envisagés car ils permettent de mettre en commun des expertises coûteuses devenues indispensables pour satisfaire les nouvelles "normes" européennes.

Notre chance de rester compétitifs au niveau national et international réside donc dans la coordination de nos efforts et la collaboration : il faut enfermer dans les caves les esprits de "clocher" et favoriser une dynamique universitaire qui saura exploiter au mieux les points forts de ses "pôles". Ensemble, ces 4 pôles représentent plus de 800 lits de cancérologie et regroupent un grand nombre de "talents" dans toutes les disciplines attenantes à la cancérologie. La toute première étape dans la construction de ce "temple cancérologie de l'ULB" consiste à améliorer la communication entre ses "piliers" : le lecteur aura compris toute l'importance que revêt notre nouveau petit journal !

Je forme le souhait qu'il soit la première pierre d'un édifice solide qui résistera aux ravages du temps... c'est en tout cas dans cet esprit qu'il a été conçu.

Martine J. PICCART-GEBHART
Chef du service de Médecine



New cytotoxic agents and molecular-targeted therapies in the treatment of solid tumors

Ahmad AWADA

Chef de Clinique – Unité d’Oncologie Médicale – Institut Jules Bordet

ahmad.awada@bordet.be

De nouvelles cibles et de nouvelles stratégies thérapeutiques font leur apparition. L’auteur fait une synthèse de la nouvelle génération des cytotoxiques et des nouvelles molécules qui ciblent des protéines clés et les gènes responsables du fonctionnement de la cellule maligne.

Introduction

New targets and novel therapeutic strategies in the treatment of solid cancers continue to emerge. These strategies can be applied to a new generation of cytotoxic agents as well as to novel “molecular” compounds that are directed at key proteins or genes responsible for various aspects of cell proliferation, differentiation, and function as well as angiogenesis and invasion (figure 1). In this summary, the latest developments on this topic are presented.

New generation of cytotoxic agents

In addition to well-known chemotherapeutic agents (taxanes, topoisomerase I inhibitors such as CPT-11 and topotecan, Oxaliplatin, vinorelbine, oral formulations of 5-FU (e.g., capecitabine and UFT), gemcitabine, and pemetrexed) that represent improvements in the treatment of solid cancers, promising novel cytotoxic agents are being investigated with the aim to

improve the therapeutic index. For example, new antitubuline agents, including vinflunine, epothilone derivatives, and taxane analogs are currently in early clinical trials in different solid malignancies, and in particular breast cancer. In preclinical models, the epothilones exhibit a broad spectrum of antitumor activity with particular efficacy in paclitaxel-resistant tumors. As an example, BMS-247550, one member of the epothilone family, has revealed promising antitumor activity in taxane untreated (response rate: 44%) or pretreated (response rate: 12%) metastatic breast cancer. The main toxicities of this agent are neuropathy, fatigue and hematological toxicity.

Molecular-targeted therapies

There are numerous tyrosine-kinase dependent pathways of great interest in the treatment of solid cancers. These involve the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor

receptor (VEGFR). The pathways are composed of a tyrosine-kinase receptor, its ligand, and downstream effectors that ultimately result in increased transcription and cell proliferation as well as invasion and angiogenesis.

“New targets and novel therapeutic strategies in the treatment of solid cancers continue to emerge.”

Molecules directed at HER family/VEGF(R) as well as those focused on the downstream effectors of the tyrosine-kinase pathway are in various stages of clinical development and are in part summarized in Table 1. Farnesylation¹ (by the enzyme farnesyl transferase) is a key step in the activation of some downstream proteins (e.g., proteins of the ras/raf/rho family) in intracellular signalling pathways. Clinical studies of two inhibitors of farnesyl transferase in advanced clinical development (R115777; SCH66336) administered alone or in combination with chemotherapeutic or hormonal agents are underway, specifically in breast, leukemia, glioma and lung cancers. Unfortunately, the phase III clinical studies of these compounds in

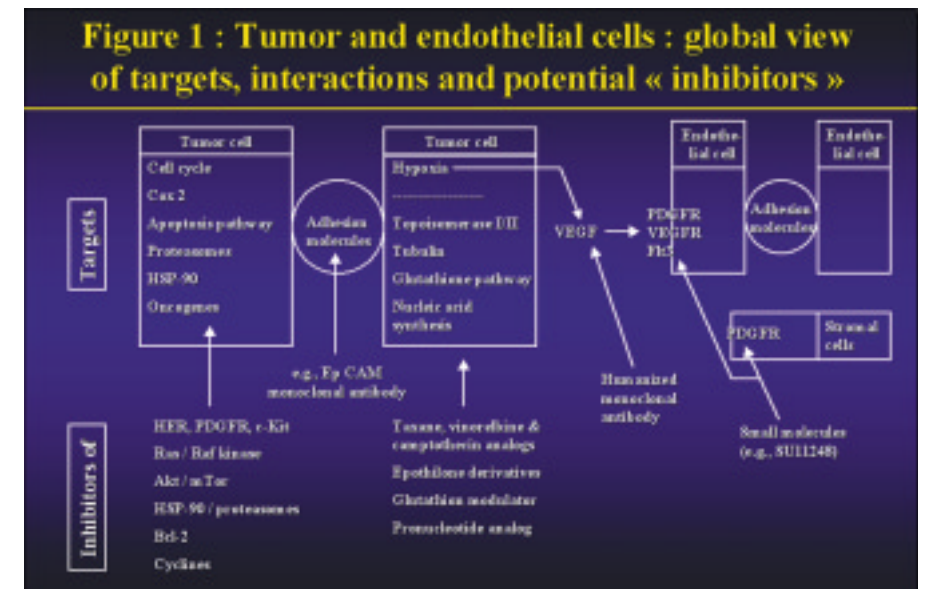
colorectal (R115777 versus best supportive care after resistance to standard cytotoxic agents) and pancreatic (Gemcitabine ± R115777 or SCH66336) cancers which display high rate of Ras mutation showed negative results.

Raf-1 is a downstream effector of the Ras signal transduction pathway, and Bay 43-9006 is the first oral inhibitor of Raf-1 kinase. Pre clinical data of this agent showed inhibition of Raf as well as an antiangiogenic effect (inhibition of VEGFR). The main side effect of this agent in early clinical studies was hand and foot syndrome. Promising antitumor activity was seen in different solid tumors and mainly renal cancer and hepatocarcinoma. Single agent phase II and dose-finding combination studies with different cytotoxics are underway. Another attractive biological agent with single agent activity in metastatic breast cancer and renal cancer is CCI-779, an mTor inhibitor. mTor is a downstream effector of the PI3 kinase cell survival pathway that mediates signaling from growth factor receptors, estrogens, and IGF-1. CCI-779 showed antitumor activity in advanced breast and renal cell carcinomas. CCI-779 combined with letrozole is under clinical investigation, in metastatic breast cancer. Antisense² molecules to Bcl-2 (a protein implicated in prevention of apoptosis) are also in clinical development in combination with cytotoxic agents in different solid tumors (e.g., melanoma [in combination with DTIC] and breast and prostate cancers [in combination with docetaxel]) as well as in hematological malignancies (lymphoma).

“The key issues in the clinical development of these novel agents are the documentation of their optimal doses, schedules and sequences”

Another drug in development showing promise is PS-341, a proteasome inhibitor, which has a completely different mechanism of action. The proteasome is a multiprotease complex responsible for the degradation of various ubiquitinated⁴ proteins, including membrane receptors such as HER-2 and a variety of proteins involved in apoptosis like Bcl-2. PS-341 is an active agent in multiple myeloma and low-grade lymphoma. Phase I clinical studies in different solid cancers (breast, lung, prostate) with this agent in combination with docetaxel and other cytotoxics are ongoing. As an example, the response rate of docetaxel plus PS-341 in anthracycline pretreated metastatic breast cancer was 43%.

Finally, the growth of tumors locally requires



Biological agent	Biological target	Clinical indication or tumor target
Trastuzumab (Herceptin)	HER-2/neu	Metastatic breast cancer expressing HER-2/neu
SU11248 (Gleevec)	C-Kit	Gastrointestinal stromal tumors (GIST)
Gefitinib (Iressa)	EGFR	Non-small cell lung cancer (mainly women with adenocarcinoma histology and non-smokers)
Erlotinib (Tarceva)	EGFR	Non-small cell lung cancer (in particular bronchoalveolar carcinomas and non-smokers)
Cetuximab (Erbitux)	EGFR	Metastatic colorectal cancer expressing EGFR (mainly in combination with Irinotecan)
Bevacizumab (Avastin)	VEGF	Head & neck cancer (mainly in combination with cisplatin)
		Metastatic colorectal cancer in combination with Irinotecan, 5FU and folinic acid

new blood vessels: angiogenesis inhibitors (e.g., anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) investigated mainly in colorectal with success [survival advantage of the bolus irinotecan, 5FU, FA and bevacizumab combination], renal [PFS advantage of bevacizumab compared to placebo], breast [better response rate in combination with capecitabine compared to capecitabine alone, but no survival advantage] and lung cancers [results awaited], SU 11248 [anti VEGFR, C-Kit, PDGFR, Flt3], PTK 787 [oral anti-VEGF], etc.) are therefore also being tested in the clinical setting with very promising early results. SU11248, showed promising antitumor activity in renal cell carcinomas and glivec-resistant gastrointestinal tumors.

Current clinical challenges in the anticancer new drug development field

The key issues in the clinical development of these novel agents (cytotoxics and molecu-

lar targeted therapies) administered alone or in combination are the documentation of the optimal doses, schedules and sequences of these agents, as well as any pharmacokinetic interaction. In the near future, the major challenges will be their integration into existing treatment modalities of metastatic solid tumors and ultimately their move to the adjuvant setting.

1. A farnesyl pyrophosphate is added by the enzyme farnesyl transferase to key proteins (e.g. Ras, ...), allowing them to anchor the cytoplasmic membrane, an important step in the activation of some downstream proteins following the activation of tyrosine-kinase receptors by growth factors.

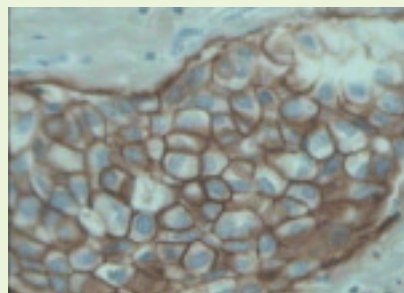
2. Antisense oligonucleotides: are RNA molecules which interfere with the DNA replication of the corresponding gene (ex. Bcl-2, protein kinase C, ...).

3. Proteasomes: Enzymatic complexes responsible for the degradation of intracellular proteins (ex. caspases, cyclins, ...) involved in many cellular functions.

4. Ubiquitinylation: This is a process in which ubiquitin links to intracellular proteins, leading to their identification and degradation by proteasomes.

Comment établir le statut HER-2/neu dans le cancer du sein ?

L'établissement du statut de HER-2 dans le cancer du sein est devenu incontournable dans la pratique quotidienne. Il s'établit par deux méthodes complémentaires dans la routine journalière: l'immunohistochimie* et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH)**. La première détectant la surexpression du récepteur membranaire qui est le produit de l'amplification du gène HER-2. Ces deux techniques doivent faire l'objet de vérifications via des systèmes de contrôle de qualité interne ou externe afin de s'assurer de la fiabilité du résultat. Elles sont complémentaires: la première étant utilisée comme méthode de screening tandis que la seconde comme



* pour l'IHC on note un marquage membranaire intense témoin de la surexpression du récepteur HER-2.



** On observe deux spot vert identifiant les chromosomes 17 et le nuage de spot rouge identifiant les copies du gène HER-2.

méthode de confirmation du résultat de la première. L'hybridation *in situ* étant plus fiable mais également plus chère.

Denis LARSIMONT

Service d'anatomie-pathologie
denis.larsimont@bordet.be

TRANSBIG: the way forward in breast cancer research

Fatima CARDOSO, Sherene LOI, Nuria DECKER, Carolyn STRAEHLE, Christos SOTIRIOU and Martine J. PICCART, on behalf of the TRANSBIG partners

Comment passer des connaissances du laboratoire au lit du malade: voilà ce qu'est la recherche translationnelle. Cette équipe explique comment se structurent les études destinées à identifier, dans le cancer du sein, les nouvelles cibles thérapeutiques et les facteurs prédictifs de la réponse tumorale.

For decades, cancer research has developed along two major lines: basic and clinical research. While basic research has provided us with in-depth knowledge of cancer biology, clinical research, in particular through large prospective phase III studies, has been essential to answering important questions such as the value of new anticancer drugs, combinations of drugs or other therapies, and (chemo) prevention interventions. However, a wide gap between the knowledge acquired in the basic lab and its application in the clinical setting has existed. A good example of the consequences of this gap was the median time required for a drug to be developed: about 15 years before being ready for use in cancer patients. In recent years, a new form of cancer research has emerged that aims to provide a bridge between scientists and clinicians and to accelerate the process of translating the discoveries made in the basic lab into clinical benefits for patients. This new, rapidly growing type of research that operates on the principles of "bench to bed-side" and "bed-side to bench" is known as translational research

and it has clearly taken central stage in the oncology world.

"... a new form of cancer research that aims to accelerate the process of translating the discoveries made in the basic lab into clinical benefits for patients"

The two major applications of translational research are the identification of predictive factors and new therapeutic targets. The results of clinical trials and meta-analyses (e.g., the Oxford meta-analysis in the adjuvant setting of breast cancer) have had a major impact on treatment recommendations both for early and advanced disease. Nowadays, the great majority of breast cancer patients are offered some type of systemic therapy. However, traditional anticancer therapy is empirical, and it extrapolates to the individual conclusions of studies carried out in a population, leading to the inefficient treatment of many in order to benefit a few. Moreover, neither side effects nor absolute benefit are completely predictable on an individual basis. Therefore, the main challenge for the oncology community has become to identify predictive factors that will help in selecting the optimal therapeutic strategy for each individual patient. This better selection of patients and treatment tailoring are essential to avoid both overtreatment, with its potential for severe complications, and under-

treatment with deleterious consequences for patient survival.

Despite its crucial importance, the translation of the outstanding advances achieved in basic biological knowledge into clinically applicable benefits for the prevention, diagnosis and treatment of breast cancer has been difficult and slow. This is mainly due to a fragmentation in this field similar to that which has existed in clinical research. To tackle the problem of fragmentation in clinical research, the Breast International Group (BIG) an international clinical trial research network, was founded in 1996. BIG is represented by national and international opinion leaders in breast cancer and is a Belgian-based non-profit organization aiming at unifying international research in breast cancer. This goal has been rapidly realized with 20 trials being run under its umbrella, and the organisation now extending to 36 countries, from Europe as well as Canada, Australia/New Zealand and Latin America. BIG also conducts studies with the U.S. Intergroup (a network of North American collaborative cancer research groups) and fosters ties with Asian researchers, making truly global clinical collaboration a reality. Current projects are reaping the benefits of a multi-national perspective and relevance, as well as clear practical benefits such as rapid accrual of difficult target populations. BIG is currently chaired by Dr Martine Piccart and coordinated through a central secretariat housed in the Jules Bordet Institute in Brussels.

Expanding upon this successful model, a complementary network – TRANSBIG – was recently founded. TRANSBIG will build upon the extraordinary achievement of the sequencing of the human genome and the technological advances associated with it, and will aim to translate basic molecular knowledge into standard practical clinical approaches. As a multidisciplinary research network involving physicians, basic researchers, and industry, TRANSBIG will enable strong interaction between technology, biology and clinical practice. Fully committed to international, integrated and effective translational research, with the critical connection to well conducted, multicentric and prospective clinical research led by BIG,

TRANSBIG will allow for discoveries in the laboratory to be quickly transferred to the clinical management and treatment of patients.

Acknowledging the crucial role of patient advocacy groups and cancer societies in the fight against breast cancer, TRANSBIG has as active partners Europa Donna and The Federation of European Cancer Societies (FECS). These organizations will provide an important vector for spreading excellence, making scientific advances obtained through the network readily accessible to the medical and research worlds as well as to patients, policy makers, regulatory authorities, and general society.

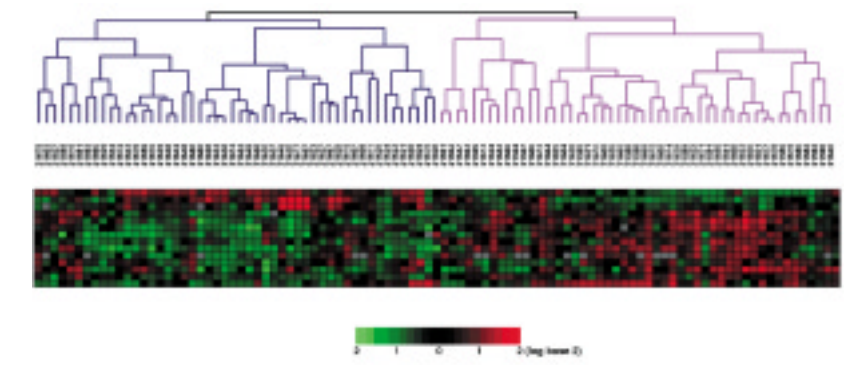
The first project being launched under TRANSBIG is a large, non drug-oriented, molecular-based adjuvant trial for node negative early breast cancer patients. MINDACT is an EORTC coordinated study conducted under the BIG /TRANSBIG network. It will use microarray technology to classify early stage breast cancer patients into high and low risk of distant relapse and compare this assessment to the one currently used in clinical practice and that takes into consideration traditional clinico-pathological factors. MINDACT aims to prospectively validate a 70-gene poor prognosis signature identified by Dutch researchers at the Netherlands Cancer Institute (Van't Veer et al. Nature 2002) that holds the promise to better define patient prognosis and therefore to better select those who need adjuvant chemotherapy. It will test the hypothesis that the use of this genetic signature will spare 10% to 20% of women who would normally receive adjuvant chemotherapy based on their clinical-pathological factors the inconvenience and morbidity of this therapy, without having any negative impact in overall survival. Recent gene expression studies have confirmed the notion that breast cancer is molecularly heterogeneous, which could explain why certain patients behave quite differently than predicted when using traditional methods of prognostic assessment. Accumulating evidence also suggests that subsets of patients derive a much larger benefit from certain treatments, such as adjuvant chemotherapy, while others have a significantly smaller benefit, even though their breast cancers may be histologically indistinguishable. Treatment tailoring for the individual patient has, therefore, become the major challenge for oncologists today. In case this new prognostic tool – the 70-gene poor prognosis signature – is validated through MINDACT, a critical change in practice will occur in breast cancer mana-

Les puces à ADN (microarray) révolutionnent la recherche biomédicale

La technique des puces à ADN permet l'analyse simultanée de plusieurs milliers de gènes dans un échantillon biologique sain ou tumoral, aussi bien au niveau de son génome que dans son transcriptome. Les puces à ADN sont généralement constituées d'une lame de verre d'environ 1 cm², sur laquelle grâce à un robot "spotter" on peut greffer des dizaines de milliers de brins d'ADN, à des endroits bien déterminés, et ceci à l'échelle microscopique. Les ADN ainsi déposés sur la lame vont servir de modèle pour l'étude des gènes dont la fonction reste peu ou pas connue.

On espère une meilleure caractérisation des mécanismes moléculaires des tumeurs qui devrait déboucher sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de nouveaux médicaments anticancéreux.

Christos SOTIRIOU
Unité Microarray, Institut Jules Bordet
christos.sotiriou@bordet.be



Exemple de "Clustering" hiérarchique. Chaque colonne représente un patient et chaque ligne représente un gène. L'intensité de la couleur est directement proportionnel à l'expression du gène (rouge est le plus exprimé)

gement, and an important step will be taken towards a better individualization of treatment. Additionally, a reduction of 10%-20% in chemotherapy prescription for the highest incidence cancer in women would significantly decrease the financial burden of this disease on health care systems.

"... translate basic molecular knowledge into standard practical clinical approaches"

As an added value, MINDACT will lead to the creation of an important biological material bank, since frozen and paraffin embedded tumour samples together with serum samples will be collected from each of the 5,000 randomised patients. This represents an invaluable resource for future studies that can lead to new discoveries and/or the validation of other biological markers detected in the meantime.

MINDACT is expected to begin recruitment in the last quarter of 2005. Currently, several laboratories are involved in a "standardization and validation phase", a retrospective genomic analysis linking tumours from other countries and institutions to clinical outcome, ensuring that the Dutch signature is reproducible in different populations and different laboratories.

TRANSBIG hopes to lead the way in the crucial change that must occur in cancer research, with early incorporation of new technologies and/or biological hypotheses into clinical trials. This will facilitate their clinical implementation and lead to a better individualization of treatment. Recognizing the innovation and potential impact of TRANSBIG for breast cancer research, the European Commission has awarded this project partial funding under its 6th Framework Programme for Research. ■



À l'arrière-plan, de gauche à droite: F. Cardoso (TRANSBIG Scientific Director), H. King (Trial Admin. Coordinator), Tuc Nauven (Accountant), C. Saravia (Administrative Assistant), S. Loi (Research Fellow), N. Decker (TRANSBIG Project Manager). À l'avant-plan, de gauche à droite: C. Straehle (BIG Managing Director), Martine J. Piccart (Chair)

CHU TIVOLI, LA LOUVIÈRE – Service d'oncologie médicale



L'équipe des médecins du service d'oncologie médicale de l'Hôpital Tivoli.
En haut, de gauche à droite: Anne Leleux, Christophe Ravoet, Louissette Debusscher.
Au centre: Laetitia Delval.
En bas à droite: Nathalie Cornez.

Depuis la création du service (par le Dr. J. Michel), la multidisciplinarité a toujours été au centre des préoccupations des membres de l'équipe et nous avons toujours veillé à ce que nos activités et la

prise en charge des patients cancéreux se déroulent en parfaite harmonie avec les autres services de l'hôpital.

Différents groupes de travail par pathologie ont été formés, et les réunions pluridisciplinaires couvrent maintenant toutes les disciplines.

Le staff se compose des Drs Nathalie Cornez, Laetitia Delval et Anne Leleux pour l'oncologie "solide", et des Drs Louissette Debusscher et Christophe Ravoet pour l'hématologie. D'autres acteurs, paramédicaux participent aux soins des malades: un psychologue, une kinésithérapeute, une assistante sociale; nous pouvons aussi compter sur l'aide de l'équipe mobile en soins palliatifs et sur la présence ponctuelle d'une esthéticienne et d'une coiffeuse.

Nous disposons d'une aile d'hospitalisation de 28 lits, parfaitement intégrée au service de médecine interne du Dr Ducobu. L'hôpital de jour, situé à proximité du service de radiothérapie, dispose de 5 postes de traitement.

Nous avons gardé des relations très étroites

avec les oncologues des différents hôpitaux du réseau ULB. La rédaction de notre manuel pluridisciplinaire s'est faite en collaboration avec les médecins du RHMS (Baudour, Ath, Tournai), d'Ambroise Paré (Mons) et de l'hôpital Erasme.

Ayant tous été formés à l'Institut Bordet, les membres du service gardent des relations privilégiées avec les médecins de cette institution. La prise en charge de certains patients est assurée en collaboration entre les 2 hôpitaux.

Dans le cadre de la nouvelle législation sur les soins oncologiques en Belgique, nous espérons affiner et intensifier nos relations et collaborations avec les autres services d'oncologie de l'ULB.

Anne LELEUX
Chef du Service d'oncologie médicale
E-mail ...
CHU TIVOLI - LA LOUVIERE

1/2 page PUB



Acharnement thérapeutique: un mythe?

Harry BLEIBERG

Directeur de la Recherche Clinique en Oncologie digestive – Institut Jules Bordet
harry.bleiberg@bordet.be

Que faut-il faire pour éviter l'acharnement thérapeutique? Communiquer! Informer le patient d'une manière claire et précise, sur le pronostic de sa maladie. Lui dire les bénéfices réels et le coût en termes d'effets secondaires, de coûts personnels et d'hospitalisation.

Les traitements modernes permettent aujourd'hui de prolonger la vie des patients atteints d'un cancer avancé tout en améliorant souvent leur qualité de vie. Ces patients peuvent maintenir un état général satisfaisant pendant très longtemps et soudainement se détériorer au cours des dernières semaines de leur vie. À ce stade, plus aucun traitement ne permettra d'atteindre des objectifs raisonnables d'augmentation de survie, de qualité de vie ni même de confort. Dans nos sociétés développées disposant d'une médecine performante, il est souvent difficile d'arrêter les traitements et de laisser le patient vivre en paix sa fin de vie. On parle d'acharnement thérapeutique.

“comment apprendre à gérer l'anxiété générée par l'annonce d'une mort prochaine?”

L'acharnement thérapeutique se caractérise par la poursuite de traitements dont le bénéfice pour le patient en terme de survie, confort et qualité de vie est faible. Comment se fait-il que nous ayons de telles difficultés à arrêter des traitements? Habituellement lorsqu'on s'acharne (Larousse: ardeur furieuse et opiniâtre dans la lutte) c'est dans le but d'atteindre un objectif. On s'acharne à ouvrir une porte, à s'entraîner pour le marathon. Le but est identifiable. Quel est le but de l'acharnement thérapeutique? J'aimerais émettre l'hypothèse qu'en poursuivant des traitements “actifs” dans des situations de fin de vie on s'acharne à cacher sa mort au patient. Contrairement à l'animal, l'homme est conscient de sa disparition. Une telle idée lui semble inacceptable: elle provoque l'angoisse, le traumatisme de la mort. Pour calmer ce traumatisme, il va élaborer les mythes d'immortalité. L'histoire de l'humanité est faite de cette lutte impossible pour échapper à sa propre disparition. L'homme enterré avec ses biens, de la nourriture,

indique qu'il ne part que pour un voyage vers des lieux où sa vie, espère-t-il, va se poursuivre. Toutes les grandes civilisations ont créé leur propre scénario d'un au-delà. À partir du vingtième siècle, on brusquement nie la mort, tout se passe comme si l'homme ne mourait plus. “Rien, ne signale plus à la société qu'un être s'est éteint; les draperies d'usage ont pratiquement disparu des portes d'entrées, les funérailles deviennent de plus en plus discrètes, les corbillards tendent à se banaliser, la famille ne porte plus guère le deuil”. Cette négation de la mort perceptible dans toutes les sociétés occidentales constitue le mythe moderne de l'immortalité. Ce mythe repose totalement ou en partie sur la croyance que l'industrialisation et le progrès technique pourraient guérir l'humanité de tous ses maux. Un jour, peut-être demain, la science guérira tout. Pour l'instant toute mort est une insulte, toute mort est un échec, dès lors il ne reste plus qu'à la nier, la cacher, éviter qu'on en parle⁽¹⁾. Ce fol espoir est entretenu par les découvertes de la biologie moléculaire, l'augmentation permanente de l'espérance de vie, on flirte littéralement avec l'immortalité. Alors mourir est défendu, mourir ne se dit pas, mourir ne se parle pas. Le non-dit entretient l'espoir, promesse qui n'est que mensonge, l'espoir jusqu'à l'intubation. Cette attitude empêche l'individu d'accéder à sa propre mort. Il faut rendre le malade maître et propriétaire de sa vie! Que faut-il faire pour éviter l'acharnement thérapeutique? Communiquer! Informer le patient d'une manière claire précise, totale sur le pronostic de sa maladie. Lui dire les bénéfices réels et le coût en termes d'effets secondaires, de coûts personnels, d'hospitalisation. Nous devrions aborder ces sujets très tôt dans l'histoire de la maladie, essayer d'identifier la philosophie du patient sur les traitements de fin de vie, l'aider à désigner un proche qui pourra le représenter s'il se trouve dans

l'incapacité de décider lui-même. Comment réaliser cela alors que nous ne savons pas parler à nos malades, que nous n'acceptons pas leur mort, que nous avons peur d'initier une conversation sur ce thème et pensons que l'initiative doit venir du patient, que nous n'avons aucune formation pour parler de ces sujets⁽²⁾.

“Le patient doit devenir notre partenaire, totalement informé et décider, avec nous, à chaque étape, des traitements qu'il y a lieu de mettre en œuvre.”

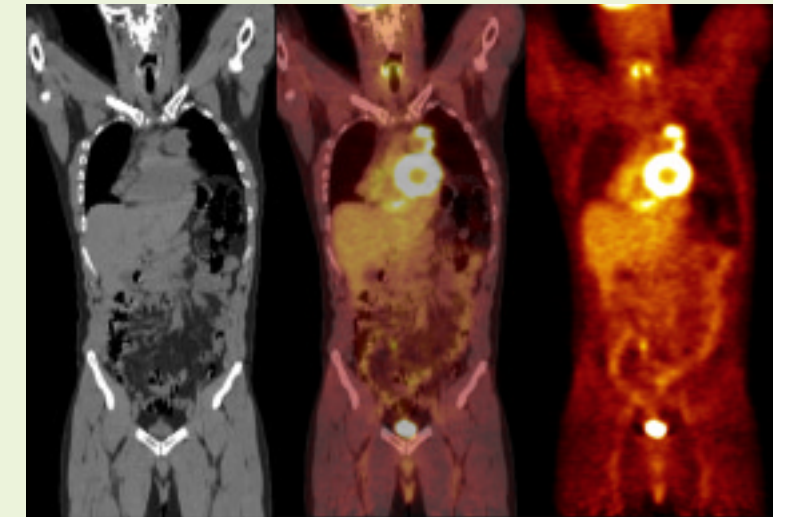
Les traitements anticancéreux deviennent de plus en plus sophistiqués, les technologies de plus en plus performantes. Les coûts sont considérables. La médecine paternaliste a fait son temps, nous ne pouvons plus prendre des décisions pour une personne sous le couvert d'un savoir purement technologique. Le patient doit devenir notre partenaire, totalement informé et décider, avec nous, à chaque étape, des traitements qu'il y a lieu de mettre en œuvre. Aujourd'hui rien n'est résolu. Comment former les médecins à ces échanges subtils avec le malade, comment apprendre à gérer l'anxiété générée par ces conversations autour de l'annonce d'une mort prochaine? Quoi que nous fassions ce problème nécessite du temps, de la réflexion et un courage certain de la part des malades et des médecins. ■

Références

- (1) Morin E. *L'homme et la mort*, Éditions du Seuil 1970
- (2) Advance Care Planning, Preferences for Care at the End of Life <http://www.ahrq.gov/research/endliferia/endria.htm>

PET-CT scan: imaging function and structure

A PET-CT scanner has recently been installed at the Nuclear Medicine department of the Jules Bordet Cancer Institute. This project was financed by IRIS and *Les amis de l'Institut Jules Bordet*. This latest generation imaging apparatus combines two existing technologies, positron emission tomography (PET) and CT, that have known dramatic technological developments during the last decade each along separate ways. The two modalities are essentially complementary, with CT images providing the necessary anatomical landmarks and detailed structural analysis of the lesions, and PET images providing the underlying metabolic characteristics. Both imaging data sets are acquired during one short imaging session, lasting about 40 minutes, resulting in a perfect geometric match between both modalities.



Patrick FLAMEN

Chef du service de Médecine Nucléaire
patrick.flamen@bordet.be

A whole-body PET-CT scan in a patient with a left mediastinal lymphoma showing the CT scan (left), the PET scan (right) and the fused images (middle).

 **EPREX**
(epo alfa)

 **VELCADE**
(bortezomib)

 **ORTHO BIOTECH**
 **JANSSEN-CILAG** nv,sa

Que savez-vous de la nouvelle législation belge sur les essais cliniques ?

Geneviève DECOSTER

Directeur du Département GCP - IT & GCP Consulting, SPRL

Vous voulez faire un essai clinique? Voici ce à quoi il faudra faire face... La nouvelle loi belge sur les bonnes pratiques cliniques (BPC/GCP) vise une meilleure protection des malades participants à un essai clinique, mais en pratique, c'est un vrai parcours du combattant. L'auteur nous facilite ce parcours.

Aujourd'hui, il ne suffit plus de traiter des malades au sein d'un protocole d'étude pour satisfaire l'industrie pharmaceutique, le service public fédéral de Santé Publique ou même avoir la reconnaissance de la communauté scientifique. *La nouvelle loi belge sur les bonnes pratiques cliniques (BPC/GCP) vise une meilleure protection des malades participant à un essai clinique, mais, en pratique, c'est un vrai parcours du combattant.* Conduire un essai clinique en 2004 demande une grande connaissance non seulement des réglementations nationales, mais aussi des réglementations internationales sur les BPC/GCP et les bonnes pratiques de fabrication (BPF/GMP). Il faut cependant savoir que la loi ne vise que la recherche sur les médicaments et aucune autre discipline médicale. La Directive européenne sur les BPC/GCP a été publiée en 2001 et intégrée dans la loi

belge le 18 mai 2004. Il faut y ajouter plusieurs arrêtés ministériels clarifiant certains points tels que l'assurance obligatoire, les mesures d'exécution relatives aux expérimentations, le principe des BPF/GMP, et la redevance à payer pour obtenir l'autorisation auprès des autorités de santé et des comités d'éthique pour commencer un essai clinique. D'autres arrêtés ministériels devraient être publiés dans les prochains mois. Avant de vous embarquer dans un nouveau protocole d'étude, il faudrait vous poser certaines questions: *ai-je la structure adéquate?, est-ce que mon staff est suffisant et bien formé?, qui est vraiment le promoteur et que prend-il en charge?, qui informe les autorités de santé et le comité d'éthique, qui paie les médicaments et les examens nécessaires à la conduite de l'étude, qui finance le travail relatif aux don-*

nées ou le contrat d'assurance, ou qui fait les rapports des effets secondaires annuels et en fin d'étude?

Les points clés qui vont changer vos habitudes:

– Obtenir un numéro européen (EUDRACT number) pour chaque essai clinique à l'Agence du Médicament (EMA); European Drug Regulatory Authority Clinical Trials (EUDRACT) database est la banque européenne d'essais cliniques. Cette banque de données est accessible uniquement par les autorités compétentes des pays membres.

– Obtenir l'autorisation du ministre de la Santé Publique belge (autorité compétente) qui coûtera 2000€; communiquer les modifications au protocole, qui coûtera 250€ et soumettre un avis de fin d'étude.

– Obtenir l'approbation du comité d'éthique, qui coûtera 1000€ pour une étude monocentrique ou 1000€ pour un avis unique dans le cadre d'une étude multi-centrique, et 300€ pour l'intervention du comité d'éthique attaché aux sites sur lesquels se déroulerait l'étude.



Réunion du Comité d'Éthique de l'Institut Jules Bordet

– Informer la Direction Générale des Médicaments (ainsi que le comité d'éthique) de toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus.

– Autoriser les inspecteurs de la Direction Générale des Médicaments de vérifier la conformité de la mise en place et de l'exécution des BPC/GCP.

Le volume de la documentation à produire à ces différentes autorités et comités est simple pour l'obtention d'un numéro EUDRACT, mais est considérable pour les autorités de santé et le comité d'éthique. Cependant la documentation envoyée aux autorités de santé sera la même que celle envoyée au comité d'éthique. Le contenu des documents dépend aussi de la phase de développement du médicament utilisé et si le médicament a déjà fait l'objet d'une demande d'autorisation sur le territoire ou dans un des pays de l'Union Européenne. Aujourd'hui il vaut mieux être investigateur que promoteur, vu la charge de travail et les responsabilités administratives qui incombent aux promoteurs. ■

“... une meilleure protection des malades participants à un essai clinique, mais en pratique, un vrai parcours du combattant.”

L'hôpital Erasme offre un excellent site d'information sur les essais cliniques et la nouvelle législation belge résumant les étapes à suivre pour initier un essai clinique:

<http://www.google.com/u/hopitalerasme?hq=inurl%3Aerasme&q=comit%E9+d%27%27>

D'autres sites web peuvent vous aider à comprendre les nouvelles réglementations en terme d'essais cliniques:

la Direction Générale de la Santé Publique
<http://www.afigp.fgov.be/>

Le programme de soins oncologiques IRIS-Bordet et le cancerpôle Jules Bordet

Conformément à l'arrêté royal du 21 mars 2003 fixant les normes auxquelles le programme de soins de base en oncologie et le programme de soins d'oncologie doivent répondre, une commission pluridisciplinaire oncologique a été créée dans le réseau hospitalier bruxellois IRIS. Cette commission IRIS-BORDET est constituée à parts égales d'oncologues de l'Institut Bordet et de ceux provenant du reste du réseau IRIS. Elle bénéficie de l'apport et de l'expertise du seul centre intégré et spécifique à l'oncologie existant en Belgique et elle est coordonnée par un oncologue reconnu de l'Institut Bordet.

La commission a pour tâches d'élaborer des "guidelines" pour la prise en charge des patients atteints de cancer, de définir les spécificités oncologiques au sein du réseau IRIS, de favoriser les échanges entre les différentes institutions participant au programme de soins d'oncologie et de soins de base, et de veiller au contrôle de qualité des soins par le biais de l'enregistrement des patients et la coopération des comités pluridisciplinaires propres à chaque hôpital du réseau.

Tous les hôpitaux participant au programme de soins de base en oncologie et au programme de soins d'oncologie ont une attache spécifique à l'ULB, ne fût-ce que comme hôpitaux de stages pour les étudiants du graduat et du post-graduat.

Dès lors, il a été proposé par l'ULB de constituer un cancerpôle "Jules Bordet" en vue de gérer au mieux, au sein de ce réseau

hospitalier lié à l'ULB, les activités oncologiques de type académique, notamment les aspects relatifs à la recherche. Ce cancerpôle de l'ULB serait basé dans un premier temps à l'Institut Bordet et l'Hôpital Erasme; toutefois, il resterait ouvert à tout qui veut et peut participer à des projets académiques de l'ULB.

Ce projet a le mérite de jeter potentiellement les bases d'un vaste et solide réseau de recherches oncologiques lié à l'ULB et basé sur deux programmes de soins oncologiques: IRIS-Bordet et Erasme. Ceci représenterait une garantie tant pour la qualité des soins que pour celle de la recherche, ce qui devrait nécessairement être un aspect attractif pour les promoteurs de recherche clinique qui trouveraient dans cette organisation à la fois les ressources humaines et matérielles, ainsi que l'assurance d'une haute qualité pour une recherche clinique de plus en plus compétitive.

Actuellement, l'Europe tente de structurer et d'uniformiser l'activité cancérologique parmi les états membres. Il est évident que notre propre réorganisation et restructuration nous permettront plus facilement de rencontrer les exigences européennes et de nous profiler comme candidats à des programmes d'excellence supranationaux.

Prof. J. KLASTERSKY
Chef du Service de Médecine
de l'Institut Jules Bordet

l'EMA-EUDRACT
<http://eudract1.emea.eu.int/document.html>

ou le site de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation
<http://www.ich.org>

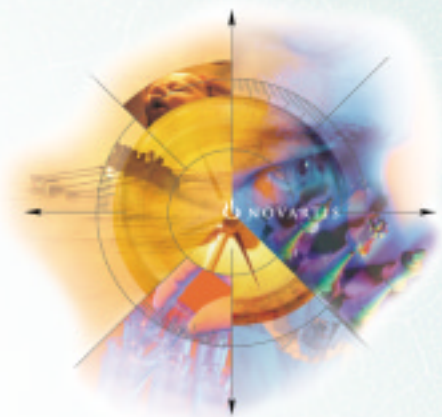
Références

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Adopted by CPMP in July 1996 (CPMP/ICH/135/95).
2. Directive 2001/20 of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal

products for human use. Official J European Communities L121/34. May 1, 2001.

3. Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine. Moniteur Belge du 18 mai 2004.
4. Arrêté Royal déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain Moniteur Belge du 2 juillet 2004.
5. Arrêté Royal modifiant l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation. Moniteur Belge du 2 juillet 2004.
6. Arrêté Royal déterminant les redevances à payer dans le cadre d'une demande d'avis ou d'autorisation pour la conduite d'un essai clinique ou d'une expérimentation. Moniteur Belge du 16 juillet 2004.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY



Les prodrogues du 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement adjuvant du cancer du côlon : sommes-nous prêts à l'emploi ?

J.-L. VAN LAETHEM

Département de Gastro-entérologie
Hôpital Erasme – ULB – jvlaethe@ulb.ac.be

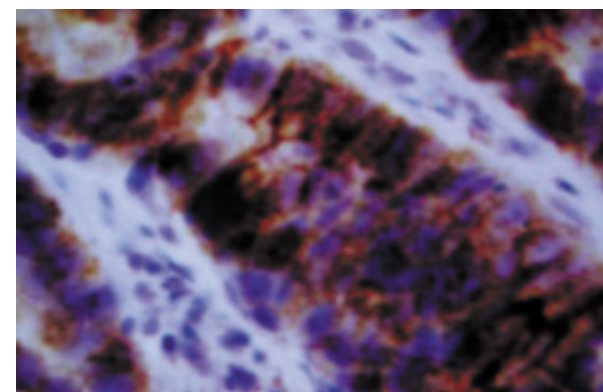
La chimiothérapie orale pourrait remplacer les traitements intraveineux dans le traitement adjuvant de cancer du côlon. L'auteur nous rapporte deux études qui suggèrent que sous peu, ces approches seront possibles.

La chimiothérapie adjuvante dans le cancer colique de stade III (Dukes C) est clairement reconnue en terme de bénéfice de survie et de survie sans récurrence. Modulé par l'acide folinique, le 5-FU administré pendant 6 mois est le traitement standard ; le 5-FU combinant bolus puis perfusion continue de 48h (schéma de Gramont) remplace progressivement l'ancien schéma de Mayo (5-FU + acide folinique en bolus) vu son meilleur profil de tolérance et son efficacité équivalente, bien que la nécessité de la mise en place d'un accès veineux sous-cutané soit un facteur limitant pour certains patients et praticiens.

“Des éléments neufs dans le traitement des cancers coliques”

Le développement récent de 2 prodrogues orales du 5-FU pourrait apporter des éléments neufs dans la conception et l'administration d'un traitement adjuvant dans le cancer colique. L'UFT® (tegafur + uracil, BMS)

Immunomarquage réalisé dans un cas de cancer du colon primitif. L'anticorps monoclonal employé marque sélectivement l'expression de EGFR phosphorylé au niveau de la membrane cellulaire. Les cellules marquées paraissent colorées en bleu.



et la capecitabine (Xeloda®, Roche) ont démontré une équivalence au 5-FU/ac folinique en bolus et un meilleur profil de toxicité dans le cancer colo-rectal métastatique. Deux larges études de phase III, évaluant tantôt l'UFT, tantôt la capecitabine, comparées au 5-FU/AF bolus dans le traitement adjuvant du cancer colique (stade II-III pour l'UFT, stade III pour la capecitabine) ont été rapportées lors de l'ASCO 2004 et les résultats sont plutôt concluants^(1,2). Ils sont résumés dans le tableau ci-contre.

Le taux d'expression du EGFR activé dans le cancer du colon : un marqueur prédictif de la réponse au traitement par cetuximab ?

L'epidermal growth factor (EGF) joue un rôle important dans la genèse et la croissance du cancer du côlon. Le cetuximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'EGF (EGFR) qui est exprimé dans 60-80% des cancers du colon. Le cetuximab administré avec l'irinotecan après échec d'un premier traitement à base d'irinotecan, a montré une activité en terme de réponse et de prolongation de la survie sans progression⁽¹⁾. Le degré d'expression de l'EGFR ne s'est cependant pas avéré prédictif de la réponse au cetuximab. L'EGFR activé (phosphorylé) pourrait témoigner du niveau d'utilisation du récepteur par la tumeur. Nous avons évalué,

Les deux études montrent une équivalence de survie sans récurrence et de survie globale. Le profil de toxicité et des indices de qualité de vie sont également clairement en faveur des prodrogues orales. Ces données sont importantes et devraient probablement conditionner notre pratique et conception futures d'un traitement adjuvant. En effet, si la balance des avantages potentiels des prodrogues orales semble se dégager difficilement à l'heure actuelle dans le traitement des formes métastatiques, il semble que cette forme de thérapie soit plus séduisante dans un contexte de traitement adjuvant qui va s'adresser à des patients potentiellement curables, en meilleure condition, souhaitant plus de

par une technique immunohistochemie la phosphorylation du domaine intracellulaire de l'EGFR (pEGFR) sur la tumeur colique primitive de 20 patients enrôlés dans l'étude décrite (tous EGFR positifs?). Pour chacun des cas examinés, on a attribué un score (de 0 à 8) additionnant le pourcentage de cellules qui expriment le pEGFR et l'intensité du marquage cellulaire. Nous avons observé la phosphorylation de l'EGFR dans 95% des cas. 7/7 patients avec un score >7 ont présenté une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie comparé à 7/13 (54%) pour ceux avec un score <7 (p = 0.051). Ces résultats préliminaires suggèrent que l'évaluation de pEGFR par immunohistochemie pourrait prédire la réponse au cetuximab.

Nicola PERSONENI
Unité de gastroentérologie - Clinique
d'Oncologie Médicale,
Institut Jules Bordet

Cancer du côlon métastatique : que faire après échec des traitements traditionnels ?

Les SIR-Sphères® pourraient être utilisées chez les patients évoluant après irinotecan et oxaliplatine.

Les SIR-Sphères (Sirtex medical Limited) sont des microsphères de résine, d'un diamètre de 35 microns contenant un isotope radioactif: l'Yttrium 90

Celui-ci émet un rayonnement pur β à haute énergie, sans émission γ associée, permettant de délivrer dans les tissus tumoraux une irradiation puissante, sélective et limitée dans l'espace.

Les Sir-Sphères sont injectées dans l'artère hépatique et se distribuent de manière homogène dans le foie. Leur taille de 35 μ permet l'entrée des microsphères dans les nodules tumoraux, mais bloque le transit au travers du lit capillaire (mesurant 8-10 microns) vers la circulation générale, assurant ainsi le ciblage sélectif des nodules tumoraux.

Utilisées en première ligne, des taux de réponses objectives de l'ordre de 40%⁽¹⁾ ont été observés. On peut espérer une activité comparable après échec des traitements traditionnels.

La toxicité est faible et facilement gérable pour autant que les précautions élémentaires soient prises (exclusion des patients porteurs d'un shunt pulmonaire important, clampage préventif

des branches artérielles viscérales trop proches du site d'injection artérielle hépatique, sélection des candidats avec une réserve fonctionnelle hépatique suffisante, ...).

Un protocole investigationnel, en association avec l'Hôpital Erasme et la Klinik Universiteit Leuven, combine du 5-Fluorouracil et injection intra-artérielle hépatique de Sir-Sphères chez des patients porteurs de métastases uniquement localisées au foie et résistant aux traitements conventionnels.

Pour tout renseignement :

Alain HENDLISZ – Unité de Gastro-entérologie
Institut Jules Bordet – alain.hendlisz@bordet.be

1. B. Gray, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Anderson J, GebSKI V. *Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy versus chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer.* Annals of Oncology 12: 1711-1720, 2001

liberté et de mobilité et moins de contraintes, imposées notamment par les pompes à perfusion, les accès veineux sous-cutanés et venues régulières à l'hôpital. Dans ce contexte, on peut considérer, de manière justifiée sur base des résultats acquis, que les prodrogues orales devraient remplacer le 5-FU intraveineux et séduire tant les patients désireux d'activités que les praticiens, convaincus des données.

“... nos patients devraient pouvoir bénéficier d'un traitement adjuvant a priori moins contraignant.”

L'avènement des prodrogues orales en adjuvant ne devrait pas poser de problèmes majeurs même si les combinaisons, avec notamment l'oxaliplatine depuis l'étude MOSAIC, pourraient devenir des thérapies adjuvantes standard. De larges phases III sont en cours pour évaluer l'efficacité de ces combinaisons où la capecitabine remplacerait le 5-FU infusé.

En conclusion, nous sommes aujourd'hui prêts à remplacer le 5-FU intraveineux par des médicaments oraux au moins aussi efficaces et à le proposer à nos patients qui devraient pouvoir bénéficier d'un traitement adjuvant a priori moins contraignant.

NSABP 06 ⁽¹⁾	FU/LV (n=803)	UFT (n=805)	p
Régime	FU: 500 mg/m ² w LV: 500 mg/m ² w	Tegafur 300 mg/m ² LV: 90 mg/day	
Survie sans récurrence (m)	68.3	66.9	0.79
Survive (m)	78.7	78.7	0.88
Durée moyenne dans l'étude (m)	65		
Tolérance	équivalente		
X-ACT ⁽²⁾	FU/LV (n=983)	Xeloda (n=1004)	p
Régime	FU: 425 mg/m ² LV: 20 mg/m ²	1250 mg/m ² b.i.d.	2 w/3
Survie sans récurrences à 3 ans	60.6%	64.2%	0.052
Survie globale à 3 ans	77.6%	81.3%	0.07
Hazard Ratio	0.82		0.014
Suivi médian (année)	3.8		
Tolérance	favorable		

Références

1. N. Wolmark et al: *a phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon.* Results of NSABP protocol-06. Proc ASCO 2004; J Clin Oncol 2004, vol. 22, N° 14S, A3508
2. J. Cassidy et al: *Capecitabine (X) vs bolus 5FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon*

cancer (the X-ACT study): positive efficacy results of a phase III trial. Proc ASCO 2004; J Clin Oncol 2004, vol 22, N° 14S, A3509
3. André T et al: *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.* N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2343-51

Combined Radiotherapy and Hyperthermia in the Treatment of an Unresectable Osteosarcoma: a Case Report

ROELANDTS Martine*, van der ZEE Jacoba**, NGUYEN thi Hien*

* Institut Jules Bordet, Radiation Oncology Department, Brussels, Belgium.

** Daniel den Hoed Cancer Center, Department of Hyperthermia, Rotterdam, The Netherlands.

Introduction

Osteosarcoma is a relatively rare primary bone tumor. Sixty percent of these tumors develop in patients less than 35 years old, with a peak of incidence during the rapid growth period of the bone. Before 1972, without the use of effective chemotherapy surgery and radiotherapy were the only treatment available and, in the absence of metastases at the time of diagnosis, the 5 year-survival rate was about 20%.

Currently, sixty to 70% of the patients with localized osteosarcoma are cured. It is advised to start with a neoadjuvant chemotherapy, followed by a conservative surgery if feasible, and a post-operative chemotherapy. Radiotherapy is generally considered for the palliative treatments and the inoperable patients⁽¹⁾.

Case report

A fifteen year-old girl was seen on December 1999 for sacral pain in aggravation and limp. CT scan and abdomino-pelvic MRI showed a tumor involving the sacrum from L5 to S1, leading to an urinary retention. The arteriography showed that the tumor is poorly vascularized. The biopsy showed a high grade chondroblastic osteosarcoma. The patient received two courses of high-dose methotrexate (12 g/m²) and leucovorin rescue from 1/03 to 1/25/2000. A MRI evaluation showed a clear progression of the tumor at the level of L5. From 2/21 to 5/23/00, four courses of Adriamycin (20 mg/m² on D1, 2, 3) and Ifosfamide (2500 mg/m² on D1, 2, 3) were given. The patient progressively developed a paraplegia, a cauda equina syndrome with urinary and fecal incontinence, and a worsening of the pain. At that time, the MRI showed a bulky tumor progression invading the foramen of L5-S1 and a cauda equina compression. Thus the tumor was non resectable, and a palliative radiotherapy (RT) was decided. In order to obtain a prolonged local control, RT was combined to the hyperthermia treatment after multidisciplinary discussion and informed consent of the patient.

From 6/23 to 7/26/00, the patient underwent RT to the pelvis to a dose of 45 Gy in 21 fractions, delivered by 23 MV photons, four fields technique. On July 18 and 26, after the RT session, she was brought to the AZ Rotterdam for the hyperthermia (HT) treatment. Local deep HT was applied by the BSD-2000 system, for 90 minutes, heating the tumor at 43.3° to 43.6° C. This treatment was well tolerated and in the next day after the first HT session, the pain was decreasing and the patient could regain the sitting position. Her general status

improved and she could resume her schooling. No side effect was found. She remained painless until her death, on May 11, 2001, due to bilateral lung metastases, cava vein thrombosis, Budd-Chiari syndrome, pulmonary embolisms and right cardiac failure. The sacral tumor was found stable since the RT-HT combined treatment.

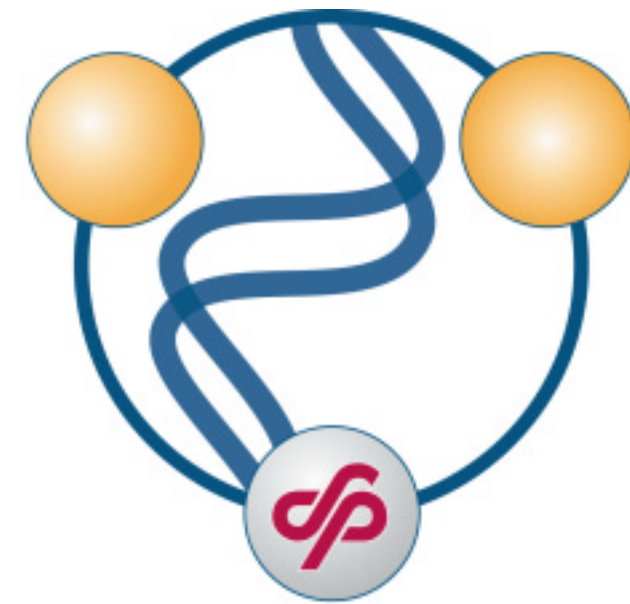
Discussion

Osteosarcoma is a primary malignant tumor of the bone. Three categories of osteosarcoma had been described: osteoblastic (50%), fibroblastic (25%) and chondroblastic (25%) osteosarcoma. The TNM staging system is not commonly used for sarcomas, because of the infrequency of lymph node metastases. Hence the Ennenking special staging system have gained acceptance. This system classified non-metastatic malignant bone tumors by grade – low or high (I, II), by the site extend – intramedullary (A) or extramedullary (B), and patients with distant metastases were in stage III. Metastases occur mostly in lung and bone. Involvement of lymph nodes is unusual and of poor prognosis⁽²⁾. Without systemic treatments, more than 50% patients developed lung metastases within 6 months after surgery. From a recent multivariate analysis of 1702 patients with high grade osteosarcoma of the trunk or limbs, the key prognostic factors was demonstrated to be histological response to chemotherapy (<10% viable tumor) and complete resection. At present, the combination of systemic chemotherapy and good surgical control is considered as the standard of care. Active chemotherapy agents in the osteosarcomas include high-dose methotrexate, with leucovorin rescue, folinic acid, cisplatin, ifosfamide and adriamycin. For children, high-dose methotrexate with leucovorin rescue was recommended, preferentially within the SFOP protocol⁽³⁾. In the case reported, this young patient did not respond to any of these chemotherapeutic agents. Radiotherapy as a single therapeutic modality for primary osteosarcoma had been used before the advent of chemotherapy, but its potential benefit remained unclear. Preoperative radiotherapy led to partial or complete responses only in a few proportion of patients with osteosarcoma, even when doses greater than 60 Gy were given and the 5-years survival rate was 21.8%⁽⁴⁾. Thus, osteosarcoma was considered as a radio-resistant tumor, due to the presence of a relatively high hypoxic fraction and its repair capacity of sublethal radiation injury. To overcome these problems, radiosensitizers (Budr, Iudr) had been given with altered fractionation radiotherapy, combined or

not to chemotherapy, in the treatment of unresectable osteosarcoma just as the concurrent administration of iv or intraarterial cisplatin for radiosensitization. In Machka' series of 187 patients with osteosarcoma of the extremities, thirty-one patients refused the surgical resection after neoadjuvant chemotherapy and was treated by RT to a dose of 40 to 68 Gy. None out of the 11 patients who achieved a good radiological and biological response had a local relapse for a median follow-up of 67 months. In Ozaki' series of 67 patients with high-grade pelvic osteosarcoma treated by chemotherapy according to the COSS protocol, thirty patients were found inoperable or underwent incomplete resection. Eleven of them were treated by RT and the 5-year survival of this group were reported to be better than of the non-RT group of 19 patients (29 versus 0%, respectively). Hyperthermia (HT) in addition to RT was demonstrated to be beneficial in some pelvic tumors, especially cervical tumors, without any additional toxicity⁽⁵⁾. Furthermore, HT and RT had complementary tumor cells killing effect, with their different patterns of sensitivity through the cell cycle and the greater sensitivity to heat of hypoxic cells at low pH. HT was also known to inhibit the repair of lethal radiation damage. Therefore, the interaction between these two treatment modalities could be synergistic. Indeed, our young patient, with a chemoresistant aggressive tumor, had rapidly the pain relieved although she was treated only by two HT sessions during the RT course. Her quality of life was also improved until the development of distant metastases. This case demonstrated that the combination of RT and HT could be beneficial in the treatment of locally advanced and resistant tumor and deserves further investigations.

References

1. Rosen G., Forscher C. A., Mankin H. J. *Neoplasms of the bone and soft tissue. Cancer Medicine*. 5th Edition. Holland Frei. pp. 1875-1891.
2. Link M. P., Eilber F. Osteosarcoma. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third edition. Lippincott. pp. 889-920.
3. Philip T., Blay JY., Brunat-Mentigny M. Standards, Options and Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. *Bull Cancer* 1999; 86 (2): 159-176.
4. Beck J. C., Wara W. M., Bovill E. G. *The role of radiation therapy in the treatment of osteosarcoma*. *Radiology* 1976, 120: 163-165.
5. Dewhirst M. W., Jones E., Samulski T. *Hyperthermia*. *Cancer Medicine*. Holland Frei. 6th Edit., pp. 623-636.

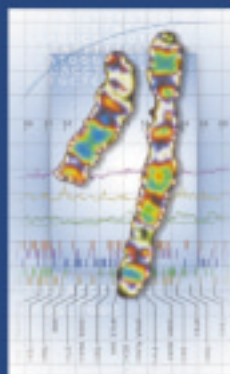


Schering-Plough
Oncology

With Bristol-Myers Squibb research,
a tiny pair of chromosomes could make a huge
difference to this pair of Armstrongs.



Five-time Tour de France winner
Lance Armstrong, with his son Luke.



Seven years ago, cyclist Lance Armstrong was diagnosed with testicular cancer. It had already spread to his abdomen, lungs and brain. But with aggressive treatments, including three Bristol-Myers Squibb medicines, Lance conquered his cancer. He has gone on to win the Tour de France five times, and even to have a wonderful son - Luke.

Today, there are more miracles in store for little Luke and his generation. At the Bristol-Myers Squibb Center for Applied Genomics, researchers strive to unlock the genetic secrets of breast and colon cancer, Alzheimer's, and diabetes. Someday - perhaps someday soon - mutant cancer genes will be identified, repaired, even "switched off." Imagine the hope this brings to a cancer survivor raising his young son.

At Bristol-Myers Squibb, we're leading the way in new frontiers against disease. And little Luke - and all of us - could ultimately benefit.



Bristol-Myers Squibb Company *Hope, Triumph, and the Miracle of Medicine*