



Auteurs

Christophe
TOURNIGAND

Expertise :
Oncologie médicale.

Déclaration publique
d'intérêts :
Bayer, Roche, Merck,
Sanofi, Amgen.

Correspondance :
Service d'oncologie
médicale
Hôpital Henri Mondor
51 avenue du Maréchal
de Lattre de Tassigny
94000 Créteil
christophe.tournigand@
hmn.aphp.fr

Coécrit avec :
Hélène BOUSSION

Cancers digestifs

La session « Cancers digestifs » a fait le point sur l'impact significatif de trois avancées, concernant trois médicaments et trois localisations : colorectal, estomac et pancréas. Le **cancer colorectal** est un des cancers les plus fréquents en France avec plus de 40 000 nouveaux cas par an et une incidence en augmentation. Malgré la mise en place du dépistage permettant des diagnostics plus précoces, près de la moitié des patients présenteront des métastases, pour la plupart non résectables. Ces dernières années l'utilisation des biothérapies comme les inhibiteurs de l'angiogenèse ou les anti-EGFR (chez les patients ayant une tumeur RAS non muté) ainsi que le développement des stratégies STOP and GO ont permis une nette augmentation de la survie globale. Mais aujourd'hui le développement de nouvelles molécules devient nécessaire pour les patients, de plus en plus nombreux, en bon état général, résistants aux thérapeutiques standards. Le **cancer de l'estomac**, quant à lui, est une

tumeur beaucoup plus rare avec 7 000 nouveaux cas par an mais de pronostic très sombre dans les formes métastatiques (survie globale d'un an environ). Dans l'arsenal des thérapies ciblées, seul le trastuzumab pour les formes Her2 surexprimé, a pour le moment montré un intérêt (échec du bévacizumab, du panitumumab, du cétuximab et du lapatinib). Actuellement, les données récentes montrent qu'un inhibiteur de l'angiogenèse permet d'augmenter la survie. Les recherches s'orientent également vers la voie c-MET et ses inhibiteurs a. Le **cancer du pancréas** est lui aussi une tumeur avec un mauvais pronostic. Jusqu'à récemment, seul le folfirinix avait montré un avantage en survie sur la gemcitabine chez les patients métastatiques. Cette association reste réservée aux patients en très bon état général. Les essais de thérapies ciblées n'ont pas montré d'efficacité dans cette pathologie.

Le cancer colorectal : l'efficacité du régorafénib, nouvelle molécule orale

Le régorafénib est un multikinase inhibiteur (VEGFR1-3, TIE2, FGFR-1, PDGFR-β), ayant un effet anti-angiogénique. Il bloque la prolifération, la migration et l'invasion des cellules tumorales.

cancer colorectal sont le bévacizumab et l'aflibercept, tous deux inhibiteurs du VEGF circulant. Le mode d'action et l'efficacité du régorafénib apportent un progrès significatif. Il agit sur d'autres récepteurs liés à l'angiogenèse et démontre dans l'étude CORRECT une réelle activité chez les patients prétraités en phase avancée.

Quel Impact sur les connaissances ?

Les deux molécules anti-angiogéniques efficaces dans le

L'étude CORRECT

Dans cette étude randomisée 2 sur 1, les patients

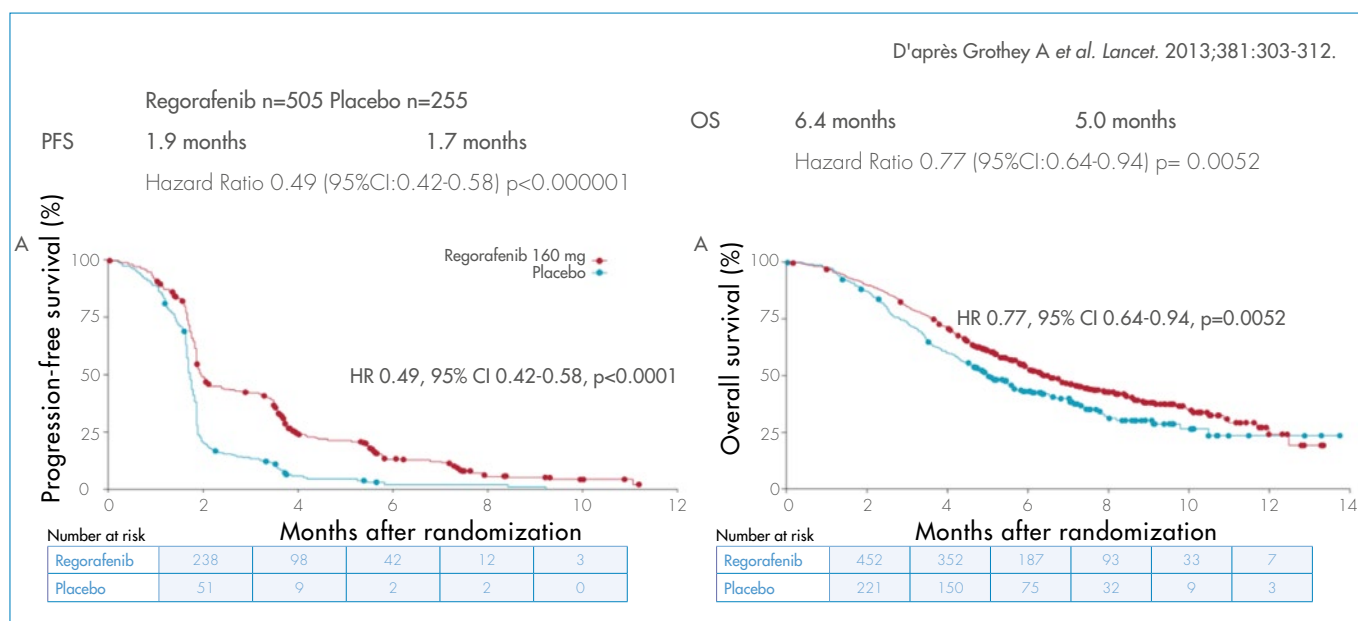


Figure 1 : Étude CORRECT : cancer colorectal régorafénib post-oxaliplatine/irinotecan.

Adverse Event	Regorafenib (n = 500)			Placebo (n = 253)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Hand-foot skin reaction	47	17	0	8	< 1	0
Fatigue	47	9	< 1	28	5	< 1
Hypertension	28	7	0	6	1	0
Diarrhea	34	7	< 1	8	1	0
Rash/desquamation	26	6	0	4	0	0
Anorexia	30	3	0	15	3	0
Oral mucositis	27	3	0	4	0	0
Thrombocytopenia	13	3	< 1	2	< 1	0
Fever	10	1	0	3	0	0
Nausea	14	< 1	0	11	0	0

Tableau 1 : Étude CORRECT. D'après Grothey A et al. *Lancet*. 2013;381:303-312.

reçoivent 4 comprimés de 40 mg/jour de régorafénib, trois semaines sur quatre, ou le placebo. Les deux groupes bénéficient des soins de support.

L'objectif principal est la survie globale, enjeu essentiel pour les patients en phase métastatique.

Les résultats montrent une augmentation significative de la médiane de survie : 6,4 mois avec le régorafénib contre 5 mois avec le placebo, avec un *Hazard Ratio* à 0,77 (95 % CI : 0,64-0,94) et $p = 0,0052$ (figure 1). La survie sans progression montre également un avantage en faveur du régorafénib.

Quel impact sur les pratiques ?

Le régorafénib a bénéficié d'une ATU de cohorte et obtenu l'AMM.

Pour la première fois nous disposons d'un nouveau médicament qui démontre un allongement significatif de la survie sans progression et de la survie globale chez des patients prétraités au-delà de la 2^e ligne.

Il faut cependant bien sélectionner les patients.

En pratique, le régorafénib s'adresse à des patients en bon état général avec un indice de performance 0 ou 1 et nécessite une surveillance régulière des effets secondaires après 15 jours de traitement. Les principaux sont le syndrome main-pied, la fatigue, les diarrhées, et les mucites (tableau 1). En cas de toxicité hépatique confirmée par les paramètres biologiques, le traitement peut être arrêté ou modulé par une diminution à 3 comprimés/jour et la possibilité de remonter à la dose de 4 comprimés/jour.

Quel impact pour les patients ?

Les patients en situation avancée bénéficient d'un vrai nouveau traitement. Pour ceux qui sont en bon état général, c'est l'espoir d'un risque moindre de récidives et d'une nouvelle ligne de traitement grâce à un médicament innovant, par voie orale, et de tolérance acceptable.

Le cancer gastrique : l'intérêt du ramucirumab

Quel impact sur les connaissances ?

Plusieurs molécules, dont le bévacicumab, ont déçu dans le cancer gastrique métastatique.

Le ramucirumab est le premier anticorps antirécepteur VEGFR2, efficace à la fois en monothérapie et en association avec le paclitaxel. Son intérêt est démontré dans deux études :

- l'étude randomisée REGARD (figure 2). Les patients prétraités par une association à base de platine ont reçu le ramucirumab en monothérapie et des soins de

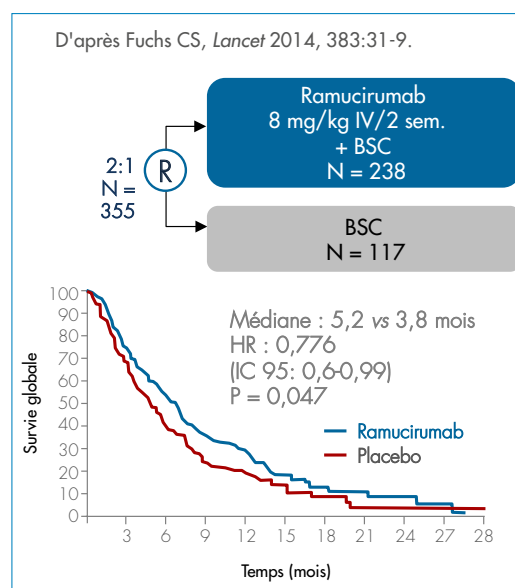


Figure 2 : REGARD : cancer gastrique.

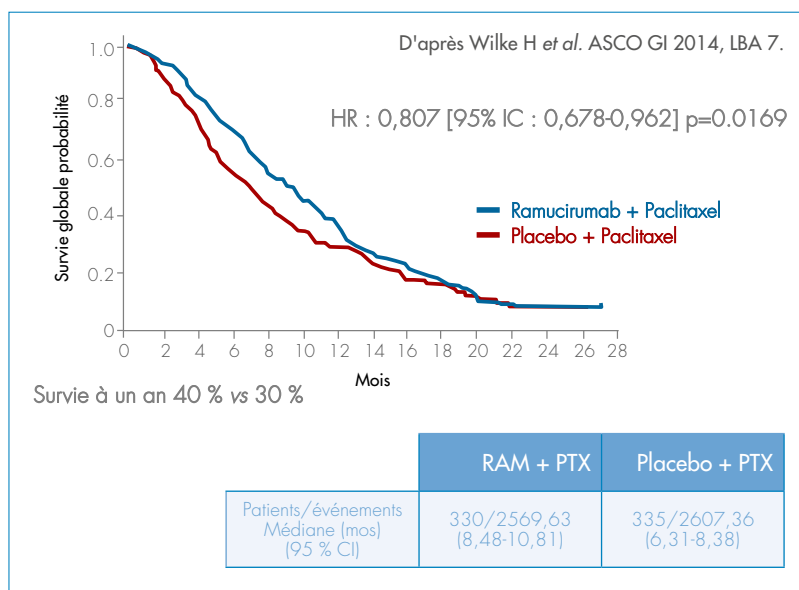


Figure 3 : Étude RAINBOW : cancer gastrique. Amélioration de la survie globale.

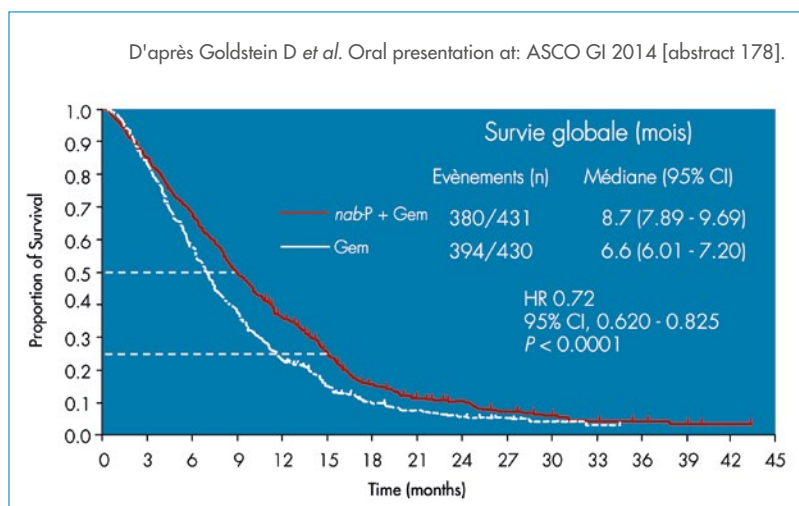


Figure 4 : Étude MPACT (2013). Amélioration de la survie globale.

support ou des soins de support seuls ;

- L'étude RAINBOW. Elle compare l'association paclitaxel et ramucirumab au paclitaxel associé au placebo. Les résultats montrent un avantage significatif sur la survie sans progression avec un *Hazard ratio* à 0,63 et un taux de réponse à 28 % versus 16 %, ainsi que sur la survie globale avec un *Hazard Ratio* à 0,80 (figure 3). Le profil tolérance est intéressant avec essentiellement des neutropénies et une fréquence modérée d'hypertensions artérielle.

Quel impact sur les pratiques ?

Nous disposons d'une ligne de traitement supplémentaire avec un nouveau médicament qui améliore la survie globale et présente une tolérance modérée. Ce nouvel anti-angiogénique offre des perspectives de développement.

Quel impact pour les patients ?

Les patients prétraités peuvent ainsi bénéficier d'un traitement supplémentaire, plus efficace et respectant leur qualité de vie.

Cancer du pancréas : des avancées grâce au nab-paclitaxel

Quel impact sur les connaissances ?

Les traitements standards des patients avec un cancer du pancréas métastatique sont la gemcitabine ou le folfirinix (chez les patients en bon état général). Le nab-paclitaxel (Abraxane®) est une suspension colloïdale de paclitaxel et d'albumine.

L'étude MPACT

Huit cent soixante patients en situation métastatique avec une maladie mesurable et en bon état général (indice de performance 0 ou 1) ont été inclus en 1^{re} ligne. L'essai randomisé a comparé le nab-paclitaxel IV associé à la gemcitabine à la gemcitabine seule selon le schéma Burris standard. L'objectif principal était la survie globale.

Quel impact sur les pratiques ?

L'objectif principal est atteint sur la survie globale (figure 4) et sur la survie sans progression avec des *Hazard ratios* à 0,72 et 0,69 respectivement. Le nab-paclitaxel offre une alternative intéressante à la gemcitabine – ou en association avec celle-ci – et au folfirinix. Le profil de tolérance est comparable à celui du paclitaxel et nécessite de surveiller les neuropathies. Les autres effets secondaires sont la fatigue et les neutropénies. Un développement est attendu en néo-adjuvant.

Quel impact pour les patients ?

De plus en plus de patients sont concernés par le cancer du pancréas. Ceux qui ne présentent pas une altération clinique (carcinoïde, signes digestifs) peuvent maintenant bénéficier d'une alternative avec un nouveau traitement efficace leur procurant une amélioration de survie. Sa prescription au long cours nécessite de surveiller la tolérance neurologique et hématologique.

Conclusion

L'année 2013 a été une année riche pour les cancers digestifs avec l'apparition de nouvelles alternatives thérapeutiques importantes, notamment dans le domaine des biothérapies associées ou non à une chimiothérapie. On peut néanmoins faire deux remarques au travers de ces trois exemples : d'une part qu'il n'y a toujours pas de biomarqueurs pour les anti-angiogéniques (ni pour le régorafenib ni pour le ramucirumab), et que la chimiothérapie cytotoxique n'a pas dit son dernier mot grâce aux évolutions technologiques. Disposer de nouvelles molécules à proposer à nos patients dans des pathologies graves telles que le cancer de l'estomac et le cancer du pancréas est véritablement une avancée significative dont chacun peut se réjouir, même s'il reste beaucoup à faire.