

LES THERAPIES CIBLEES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL METASTASE

Docteur Michel Ducreux,

Institut Gustave Roussy,
39/53 Rue Camille Desmoulins
Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Alors même que la position stratégique de l'oxaliplatin et de l'irinotecan n'était pas clairement définie, deux nouvelles molécules très prometteuses sont apparues dans l'éventail des possibilités de traitement du cancer colorectal.

La première molécule a montré son efficacité et à obtenir une autorisation de mise sur le marché a été le cetuximab (Erbitux®). Cet anticorps est dirigé contre le récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor) présent sur environ 90 % des cellules de cancer du côlon. Il a été démontré chez des patients lourdement pré-traités (tous résistants à l'irinotecan et résistants à l'oxaliplatin dans 60% des cas) que cette molécule était capable d'entraîner 25% de réponses en combinaison avec l'irinotecan et de permettre une survie sans progression de 4,5 mois. Plus récemment il a été montré que le cetuximab seul était supérieur au traitement palliatif seul en termes de survie sans progression et de survie globale. Il a été tenté de positionner le cetuximab plus précocement dans la maladie métastasée avec pour l'instant des résultats en demi-teinte : l'étude ACROBATE associant 5FU acide folinique, oxaliplatin et cetuximab a permis d'obtenir plus de 70% de réponses objectives et une médiane de survie inégalée de 30 mois. Cependant l'étude Crystal récemment présentée a donné des résultats plus décevants avec une amélioration de la survie de quelques semaines lorsque le cetuximab était ajouté à un schéma de type FOLFIRI (5FU, acide folinique, irinotecan, +/- cetuximab). Cet avantage modeste mérite d'être discuté avec le patient compte tenu de la surtoxicité potentielle du traitement qui est essentiellement cutanée. Les toxicités sévères sont rares et la vie des patients n'est pas menacée mais cette toxicité ne doit pas être négligée car l'apparition d'éruptions maculo-pustuleuses au niveau de la face est souvent mal vécue dans la mesure où le patient (la patiente) a l'impression de « porter la maladie sur son visage ». Un nouvel anticorps complètement humanisé le panitumumab (Vectibix®) a donné des résultats également encourageants mais n'a pas encore obtenu son autorisation de mise sur le marché européen. Des pistes se dessinent pour définir les patients susceptibles de ne pas répondre à ces anti-EGF récepteurs (mutation de Kras)

La seconde molécule qui a révolutionné le traitement du cancer colorectal est le bevacizumab (Avastin®). Il s'agit là encore d'un anticorps monoclonal. Cet anticorps n'est plus dirigé contre un récepteur présent sur la membrane des cellules cancéreuses mais contre un élément circulant produit par ces mêmes cellules le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Cet élément circulant est susceptible de provoquer la formation de nouveaux vaisseaux qui vont alimenter la tumeur en développement et permettre sa croissance puis le développement de nouvelles métastases (néo-angiogenèse). Ce concept de néo-angiogenèse tumorale a plus de 40 ans mais aucun agent thérapeutique 'n'était à ce jour capable de lutter contre ce phénomène. Il a été démonté dans une grande étude américaine que l'association de bevacizumab à un schéma de type 5FU acide folinique et irinotecan pouvait améliorer les résultats de cette chimiothérapie en termes de survie globale (+ 4 mois) et sans progression. Ultérieurement il a été montré que le bevacizumab améliorait également les résultats de l'association 5FU + acide folinique en première ligne et à un moindre degré de l'association 5FU + acide folinique + oxaliplatin. L'adjonction de bevacizumab en seconde ligne après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan améliore également la survie globale des patients. La toxicité spécifique du bevacizumab est de deux ordres : une toxicité assez fréquente mais facilement gérable associant hypertension artérielle et protéinurie des 24 heures modérée, une toxicité rare mais plus sévère avec un sur-risque

d'hémorragie sévère, de perforation digestive et de thrombose artérielle de 1% environ. En revanche, il a été démontré qu'il était possible de pratiquer une chirurgie hépatique chez des patients traités par bevacizumab sous réserve d'un arrêt de ce produit 5 à 6 semaines avant l'intervention. L'utilisation du bevacizumab au-delà de la seconde ligne de traitement n'a pas d'intérêt thérapeutique démontré. Il n'existe aucun facteur prédictif de bonne réponse.

Il reste encore beaucoup à apprendre sur les thérapies ciblées dans le traitement du cancer colorectal. Il apparaît cependant évident qu'elles joueront un rôle de plus en plus grand dans la prise en charge des patients posant de nouveaux problèmes de stratégie thérapeutique.