

AVANCEES RECENTES EN ONCOLOGIE

Dr. A. Boutan-Laroze, Oncologue (Centre Hospitalier d'Argenteuil)

Séance du 4 novembre 2004

Pour atteindre le chapitre désiré, cliquez sur le titre ci-dessous :

- [Le cancer colorectal](#)
- [Le cancer de la prostate](#)
- [Point sur d'autres localisations](#)

CANCER COLORECTAL

1. DEPISTAGE

1.1. Les faits

L'incidence en France du cancer colorectal est de 35.000 nouveaux cas par an avec environ 15.000 décès. C'est la deuxième cause de mortalité par cancer, après le cancer du poumon.

1.2. Le dépistage de masse est efficace

Quatre études prospectives portant sur 400 000 personnes ont démontré que la recherche de sang dans les selles par Hemoccult-II™, appliquée à la population générale, tous les 2 ans de 50 à 74 ans, réduit de 15 à 20 % le risque de décès par « CCR ». Extrapolé à la population française, se résultat indiquerait une réduction potentielle annuelle de 2.000 décès par CCR.

De ces études de dépistage par Hemoccult™ chez des sujets sans symptôme, il ressort en moyenne que

- Chez 1000 personnes soumises à ce protocole, il est trouvé un Hemoccult-II™ « positif » chez 30 d'entre eux
- Chez ces 30 personnes, toutes soumises à une coloscopies, 3 cancers sont découverts

Les limites de ce dépistage tient au fait qu'un cancer sur 3 a un Hemoccult-II™ « négatif »

le rôle du médecin généraliste. Un dépistage ne peut être efficace que si la population concernée, adhère au principe et participe activement aux campagnes. C'est là que se situe un rôle primordial du généraliste.

1.3. En pratique ...

Il n'y a plus lieu de prendre des précautions particulières alimentaires. En revanche, il y a toujours lieu d'éviter l'aspirine et la vitamine C.

Sur le plan technique, le recueil des selles à domicile 3 jours de suite s'effectue en 2 prélèvements / selle déposés sur une plaquette.

Au laboratoire, l'adjonction d'une solution réactive permet de détecter la présence d'hémoglobine.

L'apparition d'une coloration bleue signe que l'Hemoccult-II™ est positif. **Toute coloration bleue (test positif) doit faire suspecter un cancer.**

La coloration bleue est parfois délicate à affirmer, ce qui justifie que l'examen soit pratiqué dans un laboratoire.

Conduite à tenir

Si l'Hemoccult II™ est négatif, il faut renouveler le test dans 2 ans et répéter le test dans 2 ans

Un seul prélèvement positif justifie la coloscopie. Celle-ci permet de détecter :

- Un cancer stade précoce : 10 % des cas
- Un polype : 25 % des cas

Les freins

L'Hemoccult-II™ n'est pas remboursé à 100% dans le Val d'Oise. Un kit « 3 jours » coûte 20 euros, lecture comprise. Il est gratuit, s'il s'intègre dans le bilan de la Sécurité Sociale.

La recherche de sang dans les selles n'est pas standardisée

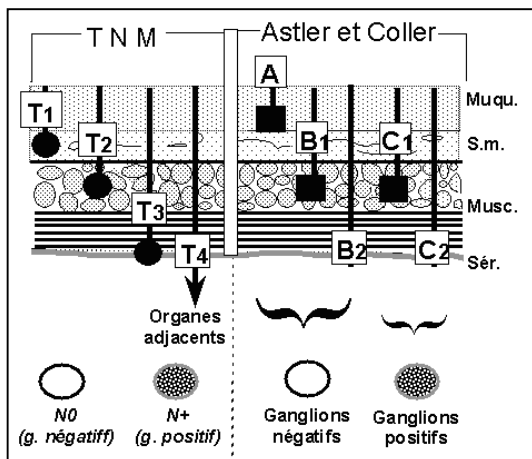
1.4. Les actions en cours

Une campagne de dépistage se met en place dans 22 départements avec Hemoccult-II™ mais pas dans le Val d'Oise.

2. LES AVANCES THERAPEUTIQUES

2.1. Rappel des classifications des cancers colorectaux

TNM	Dukes Astler Coller	« T »	« N »	« M »
0	-	Tis		
I	A B1	T1 T2	N0	M0
IIA IIB	B2 B3	T3 T4		
IIIA IIIB IIIC	C1 C2 C3	T1 ou T2 T3 ou T4 T1 à T4	N1 N1 N2	
IV	D	T1 à T4	N0 à N3	



Les avancées thérapeutiques existent tant pour les CCR localisés que ceux avec atteinte ganglionnaire ou avec métastase hépatique.

2.2.1. Le Cancer Colo-Rectal localisé

2.2.1. La chimiothérapie adjuvante (N+)

C'est une chimiothérapie donnée après la chirurgie.

Elle est recommandée pour tous les cancers du colon avec envahissement ganglionnaire « N+ ».

L'association 5-FU + acide folinique diminue le risque de décès de 30 %. Le traitement dure 6 mois. La tolérance est, en général, bonne.

2.2.2. L'oxaliplatine (Eloxatine™)

C'est un nouveau sel de platine. Il est associé, dans le protocole « FOLFOX » au 5-FU et à l'acide folinique. « FOLFOX » est plus efficace que les protocoles antérieurs, permettant une diminution de 25% du risque de rechute (New. England J. Med, juin 2004).

Ce protocole constitue le nouveau « standard ».

2.3. Le Cancer Colorectal avec atteinte ganglionnaire

2.3.1. Le contexte

La chimiothérapie, par rapport aux soins palliatifs seuls, augmente l'espérance de vie (x 4) et surtout la qualité de vie.

Type de Protocoles	Survie (mois)
Soins palliatifs	6
5 - FU	11
« FUFOL » 5-FU + acide folinique	11,5
LV5FU2	14
« FOLFOX » 5-FU + oxaliplatine	16,2
« FOLFIRI » Campt™ + 5-FU / AF	17,4
FOLFOX ou FOLFIRI optimisé	21

Des progrès constants ont été observés depuis l'introduction du 5FU + acide folinique.

2.3.2. Les nouveautés

L'introduction récente des nouvelles molécules, comme l'irinotécam (Campto™) et l'oxaliplatine (Eloxatine™) dans les protocoles récents a permis de diminuer de 50 % le risque de métastases.

Plusieurs lignes de chimiothérapie peuvent être, techniquement, administrées successivement. En pratique, une « première ligne de 6 mois, peut être, après un repos, suivi d'une « seconde ligne » de chimiothérapie.

Au terme de ce cycle, la chimiothérapie peut rendre résécables dans certains cas les métastases

hépatiques

2.4. La chimiothérapie orale

2.4.1. L'association « fixe tégafur + uracile (UFT™) »

C'est une association fixe d'un précurseur du 5 FU associé à une molécule qui empêche sa dégradation.

- Ce médicament est actif par voie orale. Il est prescrit à raison de trois prises quotidiennes en association avec l'acide folinique.
- Le cycle de chimiothérapie comprend 4 semaines de traitement suivi d'une semaine de repos.

2.4.2. Le capécitabine (Xéloda™)

C'est une prodrogue de 5-fluoro-uracile qui remplace, en fait, l'association 5-FU + acide folinique. Il est mieux toléré, sauf en ce qui concerne le syndrome dermatologique « main-pied ».

Son intérêt est de permettre aux patients de « souffler », en autorisant un traitement à domicile.

La posologie est de 1250 mg/m² deux fois / jour, tous les 21 jours, si la NFS le permet.

2.5. Les thérapeutiques « ciblées »

2.5.1. De quoi s'agit-il ?

Ce sont des molécules que l'on peut qualifier d'« intelligentes » et mieux tolérées que la chimiothérapie conventionnelle :

Absence de nausées / vomissements, de perte des cheveux et d'atteinte profondes des lignées sanguines.

Profil de toxicité spécifique, en particulier cutanée.

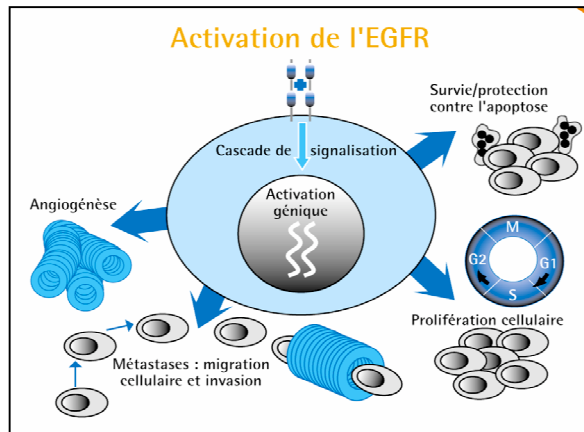
2.5.2. Mode d'action

Ces molécules bloquent des facteurs de croissance au niveau des récepteurs de la membrane cellulaire, comme le récepteur du facteur épidermique de croissance (EGFR) ou le récepteur du facteur de croissance vasculaire (VEGFR) :

- En bloquant cette voie, on peut obtenir la destruction de la cellule..
- Pour être sensible à ce type de médicament, la cellule cancéreuse doit surexprimer ce facteur de croissance.
- Ce critère sera précisé lors de l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire.

Parmi les inhibiteurs des récepteurs de type « EGFR » ou du type « VEGFR », on distingue :

- **Des anticorps monoclonaux**, chimériques homme-souris (le suffixe « mab » signifie murine antibody) bloquant les récepteurs extracellulaires :
 - o Le trastuzumab (Herceptin™), anticorps anti HER2
 - o L'Avastin™, anticorps dirigé contre le VEGFR.
- **Des molécules chimiques**, telles que l'Iressa™, le Glivec™, le Terceva™. Elles sont actives sur la partie intra cellulaire.



2.5.3 Le cetuximab (Erbix™)

C'est un anticorps monoclonal appartenant à la catégorie des IgG1 qui cible le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Il inhibe, ainsi, la capacité du EGF à stimuler l'activation du récepteur.

Il s'administre, soit seul, soit en association avec la chimiothérapie conventionnelle par voie IV, à la posologie de 250 mg/m² par semaine.

Il est en général bien toléré. Les effets secondaires rencontrés sont des rashes et des réactions allergiques.

2.5.4. Le bevacizumab (Avastin™)

Ce nouveau médicament est un anticorps monoclonal qui a été construit pour bloquer l'action d'un facteur de croissance naturel nécessaire à l'angiogénèse, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Le blocage de ce récepteur empêche que le VEGF sécrété par les cellules tumorales n'entraîne le développement des cellules (endothéliale) constituant la base des vaisseaux sanguins. Cette approche thérapeutique est connue sous le nom d'anti-angiogénèse.

Dans une étude récemment publiée (New. England j. Med, juin 2004), en association avec une chimiothérapie de type FOLFIRI (5-FU - acide folinique + Campto™), une amélioration de l'espérance de vie de 5 mois a été observée.

2.6. Les métastases hépatiques

2.6.1. Métastase « résécable »

Chaque fois qu'une métastase hépatique est « résécable », l'option est la chirurgie. La survie à 5 ans est de 25 à 30 %. La question de l'intérêt d'un cycle de chimiothérapie « adjuvante » n'est pas encore tranché.

2.6.2. Métastases hépatiques « non résécables » d'emblée

Une ou plusieurs lignes de chimiothérapie « néo-adjuvantes » sont possibles permettant dans un certain nombre de cas d'envisager, dans un second temps, un acte chirurgical sachant que seule la chirurgie à une visée curatrice.

2.6.3. Destruction des métastases hépatiques par radiofréquence

La méthode fait appel à une sonde intra tumorale

- insérée par voie percutanée ou en per-opératoire sous anesthésie générale ;
- un courant alternatif de 100 à 500 kHz est délivré dans la tumeur permettant la destruction tumorale par hyperthermie.

Bien que le recul actuel soit insuffisant :

CANCER DE LA PROSTATE

1. RAPPEL DE LA STADIFICATION

Découverte fortuite	T ₁	Présence d'une tumeur < 5% du tissu réséqué
	T ₁	Présence d'une tumeur dans >5% du tissu réséqué
	T ₁	Tumeur identifiée sur élévation isolée du PSA
Limitée à la prostate	T ₂	Tumeur occupant un lobe
	T ₂	Tumeur occupant les deux lobes
Extension locale	T ₃	Extension extracapsulaire unilatérale
	T ₃	Invasion des vésicules séminales (VS)
	T ₄	Tumeur fixée aux structures adjacentes autres que les VS

2. L'ETAT DES LIEUX

La survie moyenne du cancer de la prostate métastatique et hormonorésistant est en moyenne de 12 à 16 mois.

Les indications de la chimiothérapie restaient limitées, compte tenu de la population touchée par le cancer de la prostate

La chimiothérapie classique comprenait la mitoxantrone (Novantrone™) injectable, associée à un corticoïde.

La Novantrone™ améliore la qualité de vie des malades, mais pas l'espérance de vie.

3. NOUVEAUTES : LES TAXANES

Deux études (TAX 327 et SWOG), dans le cancer de la prostate à un stade avancé, (publiées dans le NEJM d'octobre 2004), ont montré un gain, non seulement en terme de qualité de vie mais aussi en terme de survie, avec le docétaxel (Taxotère™).

Selon ces études, le traitement par le docétaxel réduirait le risque de décès de 24 % pour l'étude TAX 327 et de 20 % pour l'essai du groupe SWOG. Chez ces malades, en récurrence et porteurs d'une maladie évoluée, ce nouveau traitement prolongerait la durée médiane de survie de 16 à 19 mois. De ce fait, Taxotère™ pourrait représenter une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des cas difficiles et devenir un nouveau « standard ».

AUTRES TYPES DE CANCERS

1. LES ASSOCIATIONS RADIOTHERAPIE / CHIMIOOTHERAPIE

1.1. Contexte

L'association radiothérapie + chimio est une nouvelle modalité de traitement intéressante dans certains cancers « non résécables » ;

- soit en traitement « néo-adjuvant » pour préserver un organe,
- soit en traitement « adjuvant ». La chimiothérapie est à base d'une association « platine + 5-FU ».

1.2. Nouvelles applications validées

Cette approche a sa place dans les situations suivantes :

- Les cancers ORL non résécables
- Les cancers de l'oesophage non résécables
- Les cancers de l'estomac en situation adjuvante
- Les cancers du rectum en préopératoire, « néo-adjuvant », permettant un meilleur contrôle local
- Les cancers du canal anal en permettant, souvent, d'éviter l'amputation abdomino-périnéale.

2. LES TUMEURS OU LES PROGRES THERAPEUTIQUES SONT MINIMES

2.1. Le Cancer du Poumon

2.1.1. Les faits

Le cancer du poumon pose un problème majeur de santé publique avec 22 000 nouveaux cas/an et 20 000 décès. Un malade sur deux se présente avec des métastases.

- Lorsque le cancer est résécable, la chirurgie demeure la clé du traitement. Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est maintenant clairement établi.
- Pour les formes « non opérables », la chimiothérapie améliore un peu la qualité de vie, mais la survie médiane de 8 mois pour les stades IIIb ou IV, « ne décolle pas » !

2.1.2. En cours d'évaluation :

De nouvelles combinaisons de chimiothérapie sont en cours d'évaluation associant de nouveaux cytotoxiques, souvent de même efficacité mais mieux tolérés.

Différents traitements de support comme l'érythropoïétine ou les bisphosphonates pour les métastases osseuses contribuent à l'amélioration de la qualité de vie de ces patients au pronostic encore très sombre.

2.1.3. Le gefitinib ou Iressa™

Le récepteur à l'EGF est surexprimé dans la plupart des cancers épithéliaux, en particulier dans des lignées de cancers bronchiques non à petites cellules.

L'Iressa™ est médicament actif par voie orale. C'est un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine-kinase du récepteur à l'EGF. Par ce biais, ce médicament possède des effets antiprolifératifs et pro-apoptosiques, seul ou en association avec différents cytostatiques.

Lors des études de phase II chez des patients souffrant de cancer du poumon à un stade avancé, une réduction tumorale moyenne égale ou supérieure évaluée à 80 % a pu être obtenue par l'administration de gefitinib.

Les réponses, à la dose de 250 mg par jour ont été rapides et les premiers résultats sont les suivants :

- 50 % (définie comme une « réponse partielle ») à la quatrième semaine de traitement
- 90% à la douzième semaine,

La tolérance est bonne avec des effets secondaires limités à des rashes acnéiformes, une dermatite séborrhéique, des troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) et hématologiques (leucopénie).

2.2. Le Cancer du Pancréas

Le pronostic demeure catastrophique, avec un taux de survie à 5 ans, de moins de 5 %. Seule la chirurgie peut guérir une tumeur inférieure à 2 cm.

Les nouveaux protocoles de radiothérapie et chimiothérapie combinée sont uniquement à visée palliative.

3. POUR UNE MEILLEURE TOLERANCE

3.1. L'érythropoïétine

3.1.1. EPO de première génération (Eprex™)

Elle permet de corriger l'anémie chimio-induite, en augmentant la production de globules rouges. Il est recommandé de commencer le traitement lorsque l'Hb < 11 g/dl.

L'objectif est d'obtenir un taux de Hb 12 g/dl.

Elle est efficace dans 60 % des cas permettant une amélioration significative de la qualité de vie. Elle permet de se passer de transfusion sanguine.

Les « EPO » de première génération nécessitent **une injection hebdomadaire**, souvent mal tolérée au point d'injection.

3.1.2. EPO de 2ème génération (Aranesp™)

Elle a été commercialisée au début 2003. C'est une EPO retard.

Elle nécessite **une seule injection tous les 21 jours**, elle améliore le confort des malades pour la même efficacité.

3.2. Le G-CSF

Il permet de diminuer le « nadir » (la profondeur) et la durée de la neutropénie liée à la chimiothérapie, en libérant des polynucléaires.

3.2.1. Le G-CSF de première génération (Granocyte™, Neupogen™)

Il a permis d'obtenir une diminution significative de la consommation d'antibiotiques et du nombre d'hospitalisations.

Les effets secondaires consistent en

- des douleurs osseuses,
- ou de fortes augmentations du taux des polynucléaires neutrophiles parfois supérieur à 50.000 pouvant poser des problèmes diagnostiques.

La durée de traitement est de 7 jours

3.2.2. Le G--CSF pegylé (Neulasta™)

C'est la version « pegylée » du G-CSF. La pégylation permet d'obtenir un effet retard. Avec cette technique, le traitement est réduit à une seule injection après la chimiothérapie, pour la même efficacité !

3.3. Rendre la chimiothérapie plus acceptable

Pour rendre la chimiothérapie plus acceptable, il est très important de faire réexpliquer aux patients les effets secondaires.

- Un des moyens, en dehors de l'information traditionnelle, est l'organisation d'une consultation avec une infirmière d'oncologie pour les nouveaux patients.
- Les associations d'anciens malades ont un rôle important à jouer et représentent des partenaires intéressants dans la prise en charge des patients. Ainsi, un patient recevant pour la première fois une chimiothérapie pourra parler avec des malades qui ont déjà reçu une chimiothérapie.

