

Le cancer colorectal : dix années d'illusion de progrès mais des avancées sont à l'horizon

Colorectal cancer : ten years of illusion of progress but advances are on the horizon

L. Shaza, N. Charette et A. Hendlisz

Clinique d'Oncologie digestive, Institut Jules Bordet

RESUME

Ces dernières années ont été essentiellement marquées par des promesses non tenues en oncologie digestive.

Les médicaments biologiques tels que les anti-EGFR et les anticorps anti-angiogéniques ont amélioré la survie globale des patients atteints d'un cancer colorectal avancé de quelques mois, mais n'ont pas modifié les paradigmes de traitement adjuvant après résection curative d'un cancer du côlon localement avancé ou de métastases hépatiques. A l'exception des mutations du gène RAS, prédictives d'un manque d'efficacité des anticorps anti-EGFR, les connaissances scientifiques de la biologie des tumeurs du cancer du côlon ont à peine évolué. Cependant, quelques nouveautés attendues depuis longtemps se font jour, notamment dans la recherche fondamentale sur les différents sous-types génomiques du cancer colorectal et dans l'immunothérapie anticancéreuse qui prédisent de véritables bonds de géants dans un avenir proche, en espérant qu'il ne s'agisse pas de nouveaux mirages.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 263-6

ABSTRACT

Recent years have basically been marked by a modest progress in digestive oncology.

Biologic drugs such as anti-EGFR and antiangiogenic antibodies have improved the overall survival of patients with advanced colorectal cancer for a few months, but did not alter adjuvant treatment paradigms after curative resection of a locally advanced colon cancer or of liver metastases. With the exception of the RAS gene mutations, predictive of lack of effectiveness to anti-EGFR antibodies, our knowledge of colon cancer tumor biology has hardly evolved.

Long-awaited novelties come rather from fundamental discoveries about the different genomic subtypes of colorectal cancer and new immunotherapy approaches which both announce hopefully real giant leaps in the near future.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 263-6

Key words : colorectal cancer, chemotherapy, adjuvant, metastasis

Il y a une décennie, le monde découvrait que la chimiothérapie combinant 5 fluoro-uracile (5FU) et oxaliplatine (FOLFOX) mais pas celle combinant le 5FU à l'irinotécan (FOLFIRI) améliorait la survie sans récurrence des patients porteurs d'un cancer colique localement avancé (stade III). Le FOLFOX s'installait ainsi comme la référence de traitement adjuvant dans le cancer du côlon¹.

A cette époque, le 5FU et ses dérivés, l'oxaliplatine et l'irinotécan étaient les seuls

médicaments à avoir démontré une efficacité pour les patients en situation métastatique, et il était devenu clair que commencer par une combinaison par FOLFIRI ou par FOLFOX ne faisait aucune différence², et qu'il était même possible de débiter par une monothérapie³, du moment que tous les médicaments disponibles soient utilisés au moins séquentiellement⁴.

Dès le début de cette dernière décennie, les médicaments " ciblés " sont entrés dans notre arsenal thérapeutique, porteurs de bénéfices scientifiquement

et cliniquement indubitables, même si ce bénéfice reste insuffisant. Ils ont au départ été testés uniquement en situation métastatique palliative.

Une de ces nouvelles classes thérapeutiques est constituée par des agents ciblant la néoangiogenèse tumorale : le bevacizumab est un anticorps monoclonal neutralisant le facteur de croissance vasculaire A (VEGF-A)⁵, l'aflibercept est une protéine de fusion piégeant les ligands des récepteurs VEGFR (VEGF-A et -B, facteur de croissance placentaire PlGF)⁶ et le ramucirumab est un anticorps monoclonal inhibant directement le récepteur VEGFR-2⁷. Le très comparable profil de toxicité de ces médicaments comporte surtout de l'hypertension artérielle et de la protéinurie, et rarement (2,5 %) des complications gravissimes comme des perforations digestives, des fistules ou des accidents thromboemboliques artériels. Ces molécules n'ont que peu d'activité antitumorale en monothérapie, mais potentialisent les effets des chimiothérapies classiques avec lesquelles elles se marient bien. Elles ont surtout été développées en première et deuxième ligne thérapeutique des maladies colorectales avancées, quasiment pas dans des lignes encore plus avancées. Malgré une recherche translationnelle extensive, leur mécanisme d'action reste partiellement connu ainsi que les facteurs prédictifs de leur efficacité.

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR (*epidermal growth factor receptor*) représentent une autre classe de médicaments ayant émergé concomitamment aux antiangiogéniques. Le cétuximab⁸ et le panitumumab⁹ ont une activité limitée mais certaine en monothérapie, améliorée en combinaison avec les agents cytotoxiques à tous les stades de la maladie avancée¹⁰.

Leur profil de toxicité est essentiellement cutané (folliculite au visage et sur le tronc), et rarement métabolique (hypomagnésémie progressive). Contrairement aux anti-angiogéniques, un facteur majeur de résistance primaire aux traitements anti-EGFR a été identifié : les mutations des gènes de la famille RAS (K-RAS et N-RAS)¹¹.

Armés de ces nouvelles molécules qui venaient à la rescousse des chimiothérapies cytotoxiques classiques, des espérances inouïes semblaient permises pour les patients atteints de cancers colorectaux.

Dix ans plus tard, il faut bien se rendre à l'évidence : les lendemains n'ont en fait pas chanté.

Les molécules ciblées ont toutes échoué le test de l'adjuvant et ne parviennent pas à améliorer le pronostic des patients porteurs d'un cancer du côlon à haut risque de récurrence malgré le traitement de base qui est la chirurgie¹²⁻¹⁴.

Aucune thérapie ciblée n'a gagné la primauté sur les autres malgré les différentes batailles entreprises par les compagnies pharmaceutiques tant à l'intérieur¹⁵

de chaque classe biologique qu'entre elles-mêmes¹⁶, rendant futile la question des séquences des traitements et ouvrant grandes les portes pour des décisions thérapeutiques adaptées aux besoins spécifiques et aux possibilités des patients en situation métastatique.

Au milieu de ces constatations plutôt insuffisantes, qu'a-t-on vraiment appris pendant ces dernières années ?

- 1) La survie des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique a très nettement progressé, dépassant largement la barre symbolique d'une médiane de survie globale à 2,5 ans¹⁶. Comparés aux résultats historiques de 6 mois de survie sans chimiothérapie, cette valeur à elle seule permet de mesurer les avancées thérapeutiques dans ce domaine.
- 2) Le rôle de la chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques s'est progressivement affirmé et avec lui celui des résections de métastases pulmonaires et de la carcinose péritonéale limitée. Ces données replacent ainsi le chirurgien au cœur des débats concernant le cancer colorectal métastatique y compris dans sa prise en charge dite palliative¹⁷. Ce message est d'autant plus fort que la chimiothérapie classique, efficace pour prévenir les récurrences en situation curative non métastatique ne parvient pas à améliorer les résultats de la seule chirurgie quand il s'agit de traiter de façon curative une situation métastatique hépatique¹⁸. L'adjonction de cétuximab semble encore péjorer ce tableau dans une étude anglaise où les patients traités par FOLFOX plus cétuximab ont présenté des résultats de survie sans progression significativement inférieurs à celui des patients traités par FOLFOX seul¹⁹.
- 3) Le cancer colorectal n'est pas une entité uniforme. Une analyse génomique complète de 276 tumeurs du côlon par le consortium " *Cancer Genome Atlas* " a permis de définir un sous-groupe représentant 15 % de la population de patients porteurs d'un cancer du côlon dans lequel les tumeurs sont hypermutées, souvent porteuses d'instabilité micro-satellitaire (MSI) et 5 voies majeures potentiellement altérées : les voies WNT, TGF β , PI3K, RTK/RAS et p53²⁰. Ces voies représentent autant d'avenues d'amélioration de nos connaissances sur les mécanismes propres à chacun des différents sous-groupes de développement, de propagation et de résistance aux traitements. Il est à espérer que ces découvertes et les suivantes porteront leurs fruits dans quelques années dans la prise en charge de ces tumeurs.

COMMENT SE PRESENTE L'AVENIR ?

De nouvelles molécules, possédant des modes d'actions originaux, ont été récemment approuvées par les organismes régulateurs américains (FDA) et européens (EMA) pour le traitement des cancers

colorectaux avancés, mais il est probable que les percées les plus spectaculaires viendront sur le front immunitaire.

Regorafenib

Comparé au placebo, le regorafenib, inhibiteur oral de plusieurs tyrosines kinases, certaines sont impliquées dans l'angiogenèse (VEGFR1-3), d'autres dans l'oncogenèse (KIT, RET, RAF1, BRAF) ou dans le microenvironnement (PDGFR et FGFR) a démontré un bénéfice statistiquement significatif mais modéré en amplitude pour la survie sans progression (*hazard ratio* 0,49 ; intervalle de confiance à 95 % 0,42-0,58 ; $P < 0,0001$) et pour la survie globale (*hazard ratio* 0,77 ; intervalle de confiance à 95 % 0,64-0,94 ; $P = 0,0052$)²¹. Cette molécule est malheureusement associée à une toxicité importante combinant syndrome main-pied douloureux, diarrhée et fatigue, rendant nécessaire le développement de biomarqueurs d'efficacité encore inexistantes actuellement malgré les efforts accomplis dans ce domaine.

TAS-102

Le TAS-102 est un médicament oral comportant une combinaison d'un analogue d'acide nucléique (trifluridine), et un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (tipiracil). L'effet antiprolifératif de la trifluridine est lié à son incorporation dans l'ADN tumoral, ce qui bloque sa synthèse. Le tipiracil est un puissant inhibiteur de la thymidine phosphorylase bloquant la dégradation rapide de la trifluridine, et permettant le maintien des concentrations plasmatiques de cette molécule. Chez des patients atteints d'un cancer colorectal avancé réfractaire à tous les traitements disponibles, le TAS-102 s'est démontré efficace comparé à un placebo pour améliorer significativement la survie globale (*hazard ratio* 0,68 ; intervalle de confiance à 95 % 0,58-0,81 ; $P < 0,001$)²². La toxicité semble acceptable, ce qui rend cette nouvelle molécule intéressante pour de futures combinaisons.

L'immunothérapie

L'immunothérapie a surpris tout le gotha de l'oncologie durant le dernier congrès de l'ASCO 2015. Parmi les nombreuses révélations, l'annonce que le pembrolizumab pouvait entraîner un taux de réponse objective inédit de 40 %, dans une petite population de patients porteurs d'un cancer colorectal lourdement prétraité²³ présentant une instabilité microsatellitaire, représente une véritable révolution !

Le pembrolizumab (anti-PD-1) fait partie d'une nouvelle classe de médicaments stimulant les cellules lymphocytaires cytotoxiques en bloquant leurs artifice membranaires (PD-1). Le PD-1 est une molécule à la base de la tolérance immunologique de la cellule tumorale riche en PD-L1 qui est le ligand de PD-1. Ces molécules, qui enregistrent actuellement des succès sans précédents dans des maladies réputées

inaccessibles ou réfractaires après une chimiothérapie classique (mélanome, cancer bronchique non à petites cellules, hépatocarcinome, cancers tête et cou, cancers rénaux, gastriques, ovariens...) vont très probablement bouleverser le paysage oncologique moderne... et peut-être aussi le modèle économique de la santé publique des pays industrialisés au vu de leur coût extraordinairement élevé. Par conséquent, un débat entre les autorités de la santé, les firmes pharmaceutiques, les médecins et les associations des patients est nécessaire pour trouver des solutions acceptables.

CONCLUSIONS

Les dernières années ont surtout été marquées par des succès limités en oncologie digestive.

Les médicaments biologiques ont permis d'améliorer de quelques mois la survie globale des patients porteurs d'un cancer colorectal avancé, mais n'ont pas modifié de façon significative les paradigmes de traitement ni en situation adjuvante ni après résection à visée curative de métastases hépatiques. A l'exception des mutations du gène RAS, prédictives de l'absence d'efficacité des anticorps anti-EGFR, les implications cliniques de nos connaissances sur la biologie tumorale du cancer du côlon n'ont pas évolué de façon significative.

Les nouveautés tant attendues viennent plutôt des découvertes fondamentales sur les différents sous-types génomiques de cancer colorectal et de l'immunothérapie qui annoncent des bonds géants dans un futur proche dans les différentes tumeurs solides y compris les cancers de la sphère digestive.

Espérons-le en tout cas !

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chau I, Cunningham D : Adjuvant therapy in colon cancer : what, when and how ? *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 1347-59
2. Tournigand C, Andre T, Achille E *et al.* : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 229-37
3. Koopman M, Antonini NF, Douma J *et al.* : Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO) : a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 135-42
4. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmolli HJ : Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1209-14
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W *et al.* : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-42

6. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R *et al.* : Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3499-506
7. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL *et al.* : Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE) : a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 499-508
8. Cunningham D, Humblet Y, Siena S *et al.* : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 337-45
9. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S *et al.* : Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1658-64
10. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P *et al.* : Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer : pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 1466-75
11. Peeters M, Kafatos G, Taylor A *et al.* : Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer : A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2015 (Epub ahead of print)
12. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ *et al.* : Bevacizumab in stage II-III colon cancer : 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 359-64
13. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ *et al.* : Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT) : a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 1225-33
14. Taieb J, Tabernero J, Mini E *et al.* : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8) : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 862-73
15. Price TJ, Peeters M, Kim TW *et al.* : Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT) : a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 569-79
16. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J *et al.* : CALGB/SWOG 80405 : Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2014 ; 32 (18_suppl) : LBA3
17. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ *et al.* : Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3677-83
18. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B *et al.* : Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983) : long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 1208-15
19. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M *et al.* : Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis : the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 601-11
20. Cancer Genome Atlas N : Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012 ; 487 : 330-7
21. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A *et al.* : Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 303-12
22. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A *et al.* : Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1909-19
23. Le DT, Uram JN, Wang H *et al.* : PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2509-20

Correspondance et tirés à part :

A. HENDLISZ
 Institut Jules Bordet
 Clinique d'Oncologie médicale
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : alain.hendlisz@bordet.be

Travail reçu le 18 juin 2015 ; accepté dans sa version définitive le 7 juillet 2015.