

Paris, le 1^{er} juin 2015

Dossier de presse

Congrès américain de cancérologie : les présentations de l'AP-HP

Le congrès américain de cancérologie, qui se tient à Chicago du 29 mai au 2 juin 2015, réunit plus de 25000 médecins et chercheurs du monde entier.

Le congrès met l'accent cette année sur la science et l'intégration de l'innovation pour accéder plus rapidement à de nouveaux traitements du cancer. Cette année encore les équipes de cancérologie de l'AP-HP y présenteront les résultats de leurs travaux : un total de 22 présentations seront faites par des médecins de l'AP-HP tout au long du congrès, aussi bien en oncologie, qu'en hématologie, en pédiatrie ou en chirurgie.

La prise en charge du cancer est au cœur de la mission de service public de santé de l'AP-HP, qui dispose de l'ensemble des compétences pour soigner tous types de cancer, à tous les stades, à tous les âges de la vie. L'objectif de l'AP-HP est de permettre à toutes les personnes malades, indépendamment de leur situation sociale ou de leur revenu, d'avoir les chances les plus élevées de guérir et de réduire le plus possible les conséquences négatives de la maladie sur leur vie quotidienne. L'AP-HP a pris dans ce domaine 10 engagements forts et concrets, qu'elle a inscrit dans son plan stratégique 2015-2019. Elle s'est notamment engagée à garantir des rendez-vous dans des délais rapides pour qu'il n'y ait pas de perte de chances pour les patients dans le cadre d'un parcours personnalisé de soins. Ses équipes s'investissent également dans la recherche pour améliorer en permanence les soins et mettre en place de nouveaux traitements contre le cancer.

- **Vers un traitement adapté et personnalisé dans les cancers colorectaux de stade III,**
Pr Julien Taïeb chef du service d'hépatogastro-entérologie et d'oncologie digestive de l'Hôpital européen Georges-Pompidou
- **Formes avancées de mélanome : vers des traitements de plus en plus efficaces**
Pr Céleste Lebbé, centre d'oncodermatologie de Saint-Louis
- **Une session unique dédiée aux syndromes myéloprolifératifs**
Avec l'intervention du Pr. J.J. Kiladjian, du centre d'investigations cliniques de l'hôpital Saint-Louis

Contacts presse :

Service de presse de l'AP-HP : 01 40 27 37 22 – service.presse@sap.aphp.fr

Suivez-nous sur [Twitter: @APHP_Actualites](https://twitter.com/APHP_Actualites) & Facebook: [AP-HP](https://www.facebook.com/APHP)

Vers un traitement adapté et personnalisé dans les cancers colorectaux de stade III

Une étude internationale coordonnée par le Pr Julien Taïeb, chef du service d'hépatogastro-entérologie et d'oncologie digestive de l'Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, université Paris Descartes.

Retrouvez également sur [les explications en vidéo du Pr Julien Taïeb](#)

En résumé

Il s'agit d'une grande étude internationale menée auprès de 4000 patients, atteints d'un cancer colorectal de stade III, avec une forte implication des centres français et coordonnée par le Pr Julien Taïeb.

Les résultats de cette analyse montrent une association entre l'existence de certaines mutations, appelées mutations de BRAF et mutations de KRAS, et l'évolution de la maladie, ces deux mutations augmentant le risque de décès, de rechute, et de décès après la rechute.

Pour la pratique, ces données suggèrent l'intérêt dans le futur de rechercher systématiquement ces deux mutations chez les patients atteints d'un cancer colorectal de stade III, pour favoriser une approche plus personnalisée du traitement et augmenter les chances de guérison.

Les traitements du cancer colorectal

Le traitement du cancer colorectal, cancer qui touche le colon et/ou le haut rectum, dépend du stade de la maladie. Alors que les tumeurs dites in situ peuvent être retirées au cours d'une simple coloscopie, les cancers de stade I et II, d'une taille plus importante doivent être retirés au cours d'une intervention chirurgicale.

Les tumeurs de stade III sont des cancers qui se sont développés au-delà du colon et/ou du rectum, dans les ganglions voisins. Leur traitement repose comme pour les stades II sur la chirurgie mais une chimiothérapie (appelée aussi chimiothérapie adjuvante) est aussi recommandée après l'intervention chirurgicale, pendant plusieurs mois, pour augmenter les chances de guérison en limitant le risque de rechute. La chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer colorectal à ce stade de la maladie associe deux médicaments, le 5-fluorouracile ou 5-FU et l'oxaliplatine. Les tumeurs de stade IV sont des cancers métastatiques qui se sont développés à distance de la tumeur initiale, par exemple, au niveau du foie, du poumon ou des os.

Des travaux menés auprès d'une large population d'environ 4000 patients : la France, 1^{er} pays recruteur

Deux grandes études, européenne et américaine, ont été menées afin d'évaluer l'efficacité d'une nouvelle thérapie ciblée*, chez environ 4000 patients atteints d'un cancer colorectal de stade III, avec une participation particulièrement importante de la France dans l'étude européenne : 1^{er} pays recruteur, une centaine de centres français ayant participé à l'étude et environ 750 patients inclus.

Bien que les résultats de la thérapie ciblée aient été décevants, ces deux études ont permis d'obtenir et d'analyser les caractéristiques biologiques, notamment l'existence de certaines mutations, de l'ensemble des tumeurs retirées lors de la chirurgie, et ce sont les résultats de cette analyse que le Pr J. Taïeb a présenté cette année au congrès américain de cancérologie.

Des données de qualité, de grandes avancées dans la connaissance de ces cancers

Les résultats de cette analyse sont d'autant plus intéressants qu'il s'agit d'une étude qui a été réalisée avec des critères de qualité à partir de dossiers particulièrement bien renseignés, une population de patients très importante d'environ 4000 patients, sur 2 continents aux pratiques médico-chirurgicales différentes, et un suivi très rapproché des patients qui ont été vus tous les 2 mois pendant plusieurs années.

Alors que l'existence et le rôle de deux anomalies biologiques, mutations de *KRAS* et de *BRAF*, étaient connus pour les cancers colorectaux de stade IV, les cancers avec métastases, leur rôle n'était pas connue pour les stades plus précoces de la maladie, notamment les stades III (cf. ci-dessus).

Comme le rapporte le Pr J. Taïeb, cette étude a permis d'une part, de mettre en évidence que ces deux types de mutations, mutations de *KRAS* et de *BRAF*, sont aussi présentes chez les patients présentant un cancer colorectal de stade III et d'autre part, que leur existence influence le pronostic et l'évolution de la maladie (dans la population des patients « microsatellites stables » qui représentent 90% des patients atteints d'un cancer de stade III).

- Une mutation de BRAF est rapportée dans 7 à 10% des cas et une mutation de KRAS dans environ 40% des

cas.

- Et très clairement, chez les patients qui présentent un cancer colorectal avec l'une de ces deux mutations, le risque de rechute est plus important qu'en l'absence de mutation, et la survie après la rechute et la survie globale sont moins longues.

Ces résultats sont très importants car ils signifient qu'en pratique, il va falloir dans le futur rechercher l'existence de ces mutations chez tous les patients, afin de mieux adapter nos traitement et proposer peut-être aux patients qui présentent ces mutations (KRAS ou BRAF), un traitement plus intensif pour augmenter les chances de guérison.

** Thérapie ciblée : traitement capable de cibler, dans certaines situations bien précises, les cellules cancéreuses ou leur environnement et de bloquer leur fonctionnement*

Formes avancées de mélanome : vers des traitements de plus en plus efficaces

Les résultats d'une étude internationale à laquelle le centre d'oncodermatologie de Saint-Louis, AP-HP, dirigé par le Pr C. Lebbé a largement participé, viennent d'être présentés au congrès américain de cancérologie qui accueille chaque année des milliers de chercheurs du monde entier.

En résumé

Une étude internationale avec une forte participation française, notamment le service d'onco-dermatologie de Saint-Louis dirigé par C. Lebbé vient de montrer l'intérêt d'un traitement associant deux thérapies ciblées chez des patients atteints de formes avancées de mélanome avec mutation de BRAF V600E**, avec :

- Plus de 2 patients sur 3 qui répondent au traitement,
- Une augmentation du délai sans rechute de la maladie,
- Une amélioration significative de la survie globale,
- Et une tolérance globalement très satisfaisante.

Les formes avancées de mélanome : des progrès thérapeutiques importants

A cours de ces dernières années, le pronostic de la maladie a été transformé avec la mise sur le marché de deux thérapies ciblées*, le vémurafénib et le dabrafénib, particulièrement actives dans les formes avancées de mélanome en présence d'une anomalie biologique appelée mutation de BRAF V600E** ; ainsi, ces deux molécules administrées en monothérapie, c'est à dire sans autre traitement, étaient devenues le traitement standard des mélanomes avancés avec mutation de BRAF V600E.

Plus récemment, de nouvelles thérapies ciblées avec des mécanismes d'action différents ont été développées, parmi lesquelles le tramétinib, et une étude clinique, COMBO-d, a été mise en place chez des patients présentant un mélanome avancé avec mutation de BRAF V600E**, afin d'évaluer l'intérêt d'associer ces différents traitements, dabrafénib et tramétinib ; les résultats finaux de cette étude ont été présentés pour la première fois cette année au congrès américain de cancérologie.

Une étude internationale avec une forte participation française

Avant de présenter plus en détail les données de cette étude internationale, COMBO-d, il est important de souligner la participation de plusieurs centres français d'onco-dermatologie dans cet essai clinique avec notamment, la forte implication du centre d'oncodermatologie réputé de l'hôpital Saint- Louis dirigé par le Pr. C. Lebbé.

Cette étude menée en double aveugle*** auprès de 423 patients présentant un mélanome avancé avec mutation de BRAF V600E, a comparé les effets d'une thérapie ciblée seule, le dabrafénib, à ceux de l'association de deux thérapies ciblées, le dabrafénib et le tramétinib. Les critères étudiés concernaient l'efficacité (taux de réponse au traitement, durée de la réponse, délai avant rechute, survie globale) et la tolérance du traitement.

Des résultats significatifs sur tous les critères observés avec l'association de deux thérapies ciblées

Lors de leur entrée dans cette étude, les 423 patients inclus étaient âgés de 22 à 89 ans (médiane autour de 55-56,5 ans), et une très grande majorité d'entre eux présentaient des métastases**** à distance.

Après un suivi médian de 20 mois, les résultats de cette étude montrent que l'association de ces deux thérapies ciblées, dabrafénib et tramétinib, permet d'améliorer significativement la survie globale, qui passe à 25 mois en médiane, par rapport au dabrafénib seul et ce, quel que soit l'âge des patients, le stade de la maladie et le nombre d'organes touchés par des métastases. De même, une augmentation du pourcentage de patients ayant répondu au traitement, plus de 2 patients sur 3, et un allongement de la durée de réponse et du délai médian avant rechute de la maladie étaient observés dans le groupe ayant reçu le traitement combiné.

Le profil de tolérance de cette association est rassurant et globalement satisfaisant, puisqu'il était comparable dans les deux groupes de traitement (groupe ayant reçu une seule thérapie ciblée et groupe ayant reçu l'association des deux thérapies ciblées). Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient de la fièvre en règle passagère, une fatigue modérée, une éruption cutanée passagère et modérée, des nausées et/ou des douleurs articulaires de faible importance, chacun de ces effets secondaires ayant été rapporté chez moins de 30% des patients. Peu de cas sévères d'intolérance au traitement ont été rapportés mais un suivi régulier des patients devrait permettre de les détecter précocement.

** Thérapie ciblée : traitement capable de cibler, dans certaines situations bien précises, les cellules cancéreuses ou leur environnement et de bloquer leur fonctionnement.*

*** Mutation de BRAF V600E : anomalie biologique présente au sein des cellules tumorales, à l'origine d'un dérèglement de leur fonctionnement et d'une prolifération anarchique.*

****Double aveugle : essai clinique au cours duquel les traitements qui sont comparés sont donnés en aveugle, ce qui signifie que ni le médecin ni le patient ne savent lequel des deux traitements ils reçoivent. A la fin de l'étude, l'aveugle est levé et les données de chaque groupe de traitement sont analysées.*

*****Métastases : dissémination à distance de cellules tumorales ; les métastases les plus fréquentes en cas de mélanome sont les métastases cérébrales, osseuses et hépatiques.*

Une session unique dédiée aux syndromes myéloprolifératifs, avec l'intervention du Pr. J.J. Kiladjian, du centre d'investigations cliniques de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP)

[Retrouvez également les explications en vidéo du Pr Kiladjian](#)

Les syndromes myéloprolifératifs et leurs traitements

Les syndromes myéloprolifératifs qui sont des maladies tumorales de la moelle osseuse caractérisés par une production en excès de cellules sanguines, qui peuvent induire différents types de maladie : polyglobulie de Vaquez, thrombocythémie essentielle, splénomégalie myéloïde appelée aussi myélofibrose primitive. La présence de cellules sanguines en quantités anormales peut provoquer des complications vasculaires, au niveau des vaisseaux sanguins, comme des thromboses (caillots de sang dans les vaisseaux sanguins), des accidents vasculaires cérébraux et/ou des infarctus du myocarde. Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies chroniques qui évoluent au long cours pendant de nombreuses années. Sur le long terme, ces maladies de la moelle osseuse peuvent se transformer en maladies plus sévères et plus agressives appelées myélofibroses* et leucémies aiguës**.

Les objectifs principaux des traitements utilisés actuellement dans les syndromes myéloprolifératifs sont, d'une part de réduire le risque de complications, notamment les thromboses, et d'autre part, de diminuer le risque d'évolution vers la myélofibrose et les leucémies aiguës. Jusqu'à présent, deux grands types de traitements étaient utilisés :

- Les traitements dits antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine à faibles doses qui permettent de diminuer le risque de formation de thromboses (caillots)
- Des traitements apparentés à des médicaments de chimiothérapie qui diminuent le nombre de cellules dans le sang mais sans effet nets sur le risque de transformation à long terme (myélofibrose, leucémies aiguës).

Dans certaines situations très particulières, chez les patients atteints de myélofibrose, une greffe de moelle osseuse peut être proposée.

Au congrès américain de cancérologie, zoom sur des thérapies ciblées*** pour diminuer le risque de thrombose et de transformation à long terme

Récemment, des progrès importants ont été réalisés avec la mise au point et le développement de thérapies ciblées* (ruxolitinib) dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs. Cette nouvelle voie a été ouverte notamment grâce à la mise en évidence chez environ la moitié des patients présentant un syndrome myéloprolifératif, d'anomalies biologiques appelées mutation de JAK2, qui présentes sur les cellules sanguines, sont responsables de leur prolifération anormale dans la moelle osseuse et dans le sang.

Ces nouveaux traitements ont fait l'objet d'une session spécifique au congrès américain de cancérologie au cours de laquelle le Pr J.J. Kiladjian a présenté l'ensemble des travaux auxquels son équipe et lui ont largement participé.

Ainsi, récemment l'efficacité démontrée de deux traitements, le ruxolitinib et l'interféron alpha, dans les syndromes myéloprolifératifs.

- Le traitement par interféron alpha (traitement très utilisé aussi dans le traitement des hépatites virales) permet de réduire le nombre de cellules tumorales porteuses de cette mutation de JAK2 et est indiqué dans le traitement des polyglobulies de Vaquez.

- Des essais cliniques ont été menés avec succès au cours de ces dernières années avec le ruxolitinib, nouveau traitement qui cible les cellules tumorales porteuses d'une mutation de JAK2 ; ces études ont permis de démontrer l'efficacité remarquable de cette molécule, dans différents types de syndrome myéloprolifératif, notamment les polyglobulies résistantes au traitement standard et surtout les myélofibroses pour lesquelles, il n'existait jusque-là aucun traitement particulièrement actif. Dans deux essais cliniques, américain et européen, menés chez des patients souffrant de myélofibrose, les résultats ont montré que le ruxolitinib, 1^{er} inhibiteur de JAK2, est remarquablement efficace sur les symptômes (grosse rate, amaigrissement, fièvre, douleurs), et qu'il permet d'allonger la survie des patients. Ces données très significatives ont amené l'agence européenne du médicament et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) à autoriser la mise sur le marché du ruxolitinib dans le traitement symptomatique (splénomégalie, signes généraux) de la

myélofibrose primitive. Plus récemment, son efficacité a également été démontrée dans la polyglobulie de Vaquez et de la thrombocytemie essentielle chez les patients résistants ou ayant des effets indésirables du traitement conventionnel par chimiothérapie, donnant lieu à une extension de son autorisation de mise sur la marché dans cette indication.

- Le profil de tolérance de ces deux médicaments, interféron alpha et ruxolitinib, est globalement satisfaisant. Les principaux effets secondaires observés avec le ruxolitinib sont des effets hématologiques (diminution des globules rouges, des globules blancs et /ou des plaquettes) liés au mode d'action du médicament et la survenue d'infections inattendues, mais ces infections restent rares et l'information et la surveillance rapprochée des patients recevant ce traitement permet de les détecter précocement.

Les prochains enjeux dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs

Le recul obtenu aujourd'hui avec le traitement par interféron alpha après plusieurs années de suivi permet maintenant d'envisager un arrêt du traitement lorsque la maladie n'est plus détectable et ce avec un risque de rechute qui semble modéré. Les études menées avec le ruxolitinib étant plus récentes, le recul est moins important ; mais son utilisation dans les myélofibroses depuis plus de 7 ans chez certains patients montre qu'une diminution des effets bénéfiques peut être observée après 4 à 5 ans d'utilisation chez environ un patient sur deux ; c'est la raison pour laquelle des essais cliniques sont en cours actuellement avec de nouveaux traitements, nouveaux inhibiteurs de JAK2. L'association de différents traitements devrait permettre dans l'avenir, non seulement d'agir efficacement sur les symptômes et de réduire le risque de transformation mais surtout d'aboutir à une véritable guérison de la maladie.

** Les myélofibroses sont des maladies au cours desquelles les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) deviennent de moins en moins nombreuses au sein de la moelle osseuse, qui est envahie par du tissu fibreux.*

*** Les leucémies aigues sont caractérisées par la présence de cellules sanguines anormales, cancéreuses, qui prolifèrent de façon anarchique dans la moelle osseuse et dans le sang.*

**** Thérapie ciblée : traitement capable de cibler dans certaines situations bien précises, les cellules cancéreuses ou leur environnement et de bloquer leur fonctionnement*