

Paris, le 25 septembre 2015

Dossier de presse

## **Congrès européen de cancérologie (ECC 2015) : les présentations de l'AP-HP**

Cette année encore, les équipes de cancérologie de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris présentent au Congrès européen de cancérologie, qui se tient à Vienne du 25 au 29 septembre 2015, les résultats de leurs travaux.

Parmi ceux-ci :

- **Un nouveau traitement pour les tumeurs endocrines digestives –**  
Une étude internationale présentée par le Pr Philippe Ruszniewski, chef du service de pancréato-gastroentérologie de l'hôpital Beaujon, AP-HP  
**Embargo dimanche 27 septembre 2015, 16h15**
- **Une association significative entre l'évolution de la douleur chez les patients atteints d'un cancer métastatique traités par chimiothérapie et la survie -** une étude française coordonnée et présentée par Reza Elaidi, directeur des opérations cliniques au sein de l'association ARTIC à l'Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP  
**Embargo lundi 28 septembre 2015, 10h**

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.

Contacts presse : Service de presse de l'AP-HP : Anne-Cécile Bard – 01 40 27 37 22 – [service.presse@aphp.fr](mailto:service.presse@aphp.fr)

## Un nouveau traitement pour les tumeurs endocrines digestives

Une étude internationale présentée par le Pr Philippe Ruszniewski, chef du service de pancréato-gastroentérologie de l'hôpital Beaujon, AP-HP

**Merci de respecter l'embargo sur cette publication : embargo au dimanche 27 septembre 2015, 16h15**

### En résumé

Lors du congrès européen de cancérologie, le Pr. Philippe Ruszniewski (hôpital Beaujon, AP-HP) présente les premiers résultats d'une grande étude internationale dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un nouveau concept de traitement, la radiothérapie vectorisée interne (octréotide marqué au technétium), dans les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle. Les premiers résultats de cette étude mettent en évidence une efficacité marquée de la radiothérapie vectorisée interne avec une réduction de 71% du risque de progression de la maladie par rapport au groupe contrôle, ayant reçu de l'octréotide seul, traitement de référence jusque-là. Ces résultats très significatifs vont bouleverser les pratiques actuelles et l'octréotide marqué au technétium devrait prendre une place importante dans le traitement TNE métastatiques de l'intestin grêle.

### Les tumeurs neuroendocrines digestives, des tumeurs rares

Très particulières et différentes des tumeurs digestives habituelles (tumeurs exocrines), les tumeurs neuroendocrines digestives (TNED) sont des tumeurs qui peuvent produire différents types d'hormones à l'origine de symptômes variés.

Avec une incidence estimée à 5 nouveaux cas par an/ 100 000 personnes adultes et qui augmente régulièrement, les TNED sont des tumeurs rares, beaucoup moins fréquentes que les tumeurs digestives habituelles (tumeurs exocrines) ; en revanche, le pronostic de ces tumeurs étant bien meilleur que celui des tumeurs digestives exocrines avec des durées de survie beaucoup plus longues, leur prévalence dans la population générale, c'est à dire le nombre de patients porteurs de ces maladies, est élevée : des données américaines indiquent que ces TNED se situeraient, en terme de prévalence, au 2<sup>ème</sup> rang derrière le cancer colorectal. Chez environ 90% des patients, il s'agit de tumeurs avec un faible indice de prolifération, avec un pronostic favorable car elles développent lentement. En revanche, dans 10% des cas, il s'agit de tumeurs agressives, de mauvais pronostic.

### La prise en charge des TNED en France : le réseau expert, RENATEN

Ces TNED étant relativement rares, un réseau national de prise en charge spécifique des patients présentant ce type de tumeur composé de centres experts, RENATEN, a été développé sur l'ensemble du territoire français, afin de proposer le traitement le plus adapté à chaque patient et d'améliorer le pronostic de ces maladies. En pratique, tous les dossiers des patients suivis au sein de ce réseau sont revus et discutés lors de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) au cours desquelles assistent différents médecins spécialistes (chirurgien, oncologue, biologiste, anatomopathologiste...). Il existe également un réseau du même type à l'échelle

européenne, l'ENETS, auquel participent deux centres en France.

### **La radiothérapie vectorisée interne, un concept de traitement original**

Les cellules intestinales sont composées de cellules tumorales qui présentent à leur surface des récepteurs à la somatostatine (hormone). Des analogues de synthèse de la somatostatine, l'octréotide et le lanréotide, ont été développés dans le traitement des TNED et ils fonctionnent comme un système de clé et de serrure, le récepteur constituant la serrure et l'octréotide (administré au patient), la clé.

A côté de la chirurgie, des traitements locorégionaux et des thérapies ciblées, l'octréotide, analogue de la somatostatine, est un traitement souvent utilisé dans les formes avancées et peu agressives de TNED et il permet de stabiliser la maladie en bloquant le développement de la tumeur.

Cette molécule marquée au technétium est aussi utilisée en scintigraphie pour visualiser les récepteurs à la somatostatine (Ostreascan) et ainsi améliorer les performances diagnostiques des examens d'imagerie.

L'octréotide peut aussi être couplé à des composés radioactifs (yttrium, lutétium) qui vont détruire les cellules sur lesquelles l'octréotide se fixe, et réaliser une radiothérapie (injection d'un composé radioactif), vectorisée (octréotide qui sert de vecteur), interne (administration par voie intraveineuse), appelée aussi radiothérapie métabolique, traitement évalué dans l'étude dont les résultats viennent d'être présentés au congrès européen de cancérologie.

### **L'octréotide marqué au lutétium : NETTER1, une étude de phase 3 menée à large échelle dans les TNE de l'intestin grêle**

Bien que l'activité de l'octréotide marqué au lutétium dans le traitement des tumeurs neuroendocrines intestinales ait été déjà rapportée par différentes équipes, les données existantes jusque-là ne permettaient pas la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché en France. C'est la raison pour laquelle une étude de phase 3, prospective, internationale et randomisée, NETTER1, a été mise en place afin d'évaluer et de comparer l'efficacité de l'octréotide marqué au lutétium à l'octréotide simple (non marqué), dans le traitement des TNE métastatiques de l'intestin grêle. Les patients inclus dans cette étude présentaient tous une TNE bien différenciée de l'intestin grêle, non opérable, avec présence de récepteurs à la somatostatine et en progression. Au total, 230 patients ont participé à cette étude avec un suivi prévu de 5 ans.

### **La radiothérapie vectorisée interne : des résultats très significatifs**

L'analyse intermédiaire des données après un suivi de 18 mois révèle des résultats positifs sur le critère principal de l'étude, la survie sans progression de la maladie, en faveur de la radiothérapie vectorisée interne ; alors que la médiane de survie sans progression médiane était de 8,4 mois au moment de l'analyse des données, elle n'était toujours pas atteinte dans le groupe traité par octréotide marqué au lutétium ; ce qui signifie qu'au moment de l'analyse, moins de la moitié des patients traités par octréotide marqué avaient présenté une progression de la maladie, ce qui se peut se traduire par une diminution de 79% du risque de progression par rapport au groupe contrôle (qui recevait malgré tout le traitement de référence utilisé actuellement).

### **Un profil de tolérance déjà bien cerné**

Ce traitement étant déjà utilisé en routine dans d'autres pays, le profil de tolérance de ce traitement était connu ; deux effets secondaires particuliers, une insuffisance rénale et une toxicité vis à vis de la moelle osseuse (syndromes myélodysplasiques), peuvent survenir sur le long terme:

L'administration d'acides aminés avant l'injection d'octréotide marqué permet de réduire le risque d'insuffisance rénale mais peut induire des nausées chez certains patients.

Au niveau de la moelle osseuse, le traitement peut favoriser dans 2 à 3% des cas, le développement d'un syndrome myélodysplasique et quelques cas de leucémies aigues ont été rapportées.

### **Des résultats qui vont avoir un impact important sur les pratiques**

Ces résultats positifs et très significatifs constituent un progrès majeur pour le traitement des TNE de l'intestin grêle. Ils ont d'ailleurs conduit l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) à accorder une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) pour que tous les patients répondants aux critères d'inclusion dans l'étude NETTER1, puissent bénéficier de ce traitement dès maintenant, et une demande d'autorisation sur le marché devrait être demandée prochainement.

# Une association significative entre l'évolution de la douleur chez les patients atteints d'un cancer métastatique traités par chimiothérapie et la survie

Une étude française coordonnée et présentée par Reza Elaïdi, directeur des opérations cliniques au sein de l'association ARTIC à l'HEGP à Paris

**Merci de respecter l'embargo sur cette publication: embargo au lundi 28 septembre 2015, 10h**

## En résumé

Le programme PROCHE mis en place à l'hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP permet d'informer les patients en amont sur leur état de santé et leur aptitude à recevoir une cure de chimiothérapie. Au-delà de cette approche, R. Elaïdi a analysé l'ensemble des données des patients ayant bénéficié du programme PROCHE avec des résultats qui, présentés au congrès européen de cancérologie, suggèrent pour la première fois une corrélation significative entre l'évolution de la douleur sous traitement et la survie.

## Dans quel contexte avez-vous mené cette étude ?

Depuis plusieurs années, nous avons mis en place le programme PROCHE (Programme d'Optimisation du circuit des Chimiothérapies) qui consiste à suivre les toxicités et le suivi des patients à distance. En pratique, un call center appelle les patients avant chaque cure de chimiothérapie afin de connaître leur état de santé (état général, évolution du poids, fatigue, douleur, nausées) et dans le même temps, les bilans biologiques (prises de sang) faits en ville sont examinés à l'hôpital ; cette double évaluation permet de décider si le patient est apte à la prochaine chimiothérapie ou si au contraire, il est préférable de la différer. Ce programme a permis de constituer une base de données importante sur les toxicités survenant au fil du temps pour l'ensemble des patients suivis en hôpital de jour. Les résultats d'une première étude évaluant l'impact de la fatigue sur la survie des patients avaient été présentés en communication orale en 2012 au congrès de l'ESMO : ces résultats obtenus chez 661 patients mettaient en évidence l'existence d'une corrélation significative entre le niveau de fatigue et la survie.

## Cette année, vous présentez de nouveaux résultats sur la douleur

Après la fatigue, nous nous sommes intéressés à la douleur, 2ème symptôme le plus souvent rapporté par les patients, et l'analyse a porté sur les données de 2023 patients éligibles, présentant un cancer avancé et traités par chimiothérapie. A notre grand étonnement, nous avons trouvé des résultats superposables à ceux que nous avions observés avec la fatigue, avec des durées de survie très corrélées à l'intensité de la douleur.

Trois types d'analyse ont été menés pour évaluer l'impact de la douleur sur la survie:

- l'analyse de la survie en fonction de la douleur évaluée avant le début de la chimiothérapie,
- l'analyse de la survie en fonction d'un score moyen de la douleur sur la durée du traitement,
- une troisième analyse, plus complexe, qui consiste à prendre en compte la « trajectoire » de la douleur.

Aucune association n'a été démontrée entre le niveau de douleur avant le début du traitement et la survie. En revanche, les résultats concernant les trajectoires de la douleur avant et sous chimiothérapie, mettent en évidence 4 groupes pronostiques avec un impact démontré en termes de survie :

- les patients qui ne sont douloureux, ni avant ni pendant le traitement,
- les patients qui, douloureux avant traitement, le restent sous traitement,
- les patients non douloureux avant le traitement qui le deviennent par la suite
- et les patients douloureux avant traitement dont la douleur s'améliore ensuite.

Si ces résultats sont confirmés dans la troisième analyse que nous menons actuellement, cette étude montrerait pour la première fois, tous types de tumeurs confondus, que l'aggravation de la douleur sous traitement est un facteur péjoratif pour la survie.

### **A retenir pour la pratique**

Ces résultats doivent attirer l'attention des médecins impliqués dans la prise en charge des patients atteints de cancer sur la nécessité de bien évaluer ces deux symptômes cardinaux que sont la fatigue et la douleur.

Plusieurs études ont, par ailleurs, montré l'existence de discordances entre l'évaluation de la douleur ou de la fatigue par les médecins et la perception qu'en avaient les patients ; l'échelle qui a été utilisée à l'HEGP, est celle du NCI à 5 niveaux : aucun, léger, modéré, sévère, invalidant ; en pratique courante, cette échelle est intuitive, simple et rapide d'utilisation. Elle est et en cours d'évaluation/validation par des équipes internationales qui la comparent aux échelles plus spécifiques.

Enfin, ces données suggèrent l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire de la douleur, utilisant tous les moyens à disposition, qu'il s'agisse des traitements médicamenteux mais également des médecines complémentaires comme nous le faisons à l'HEGP (hypnose, auriculothérapie sophrologie).