

Thérapies ciblées dans les cancers colorectaux

En 5' gros challenge !!!



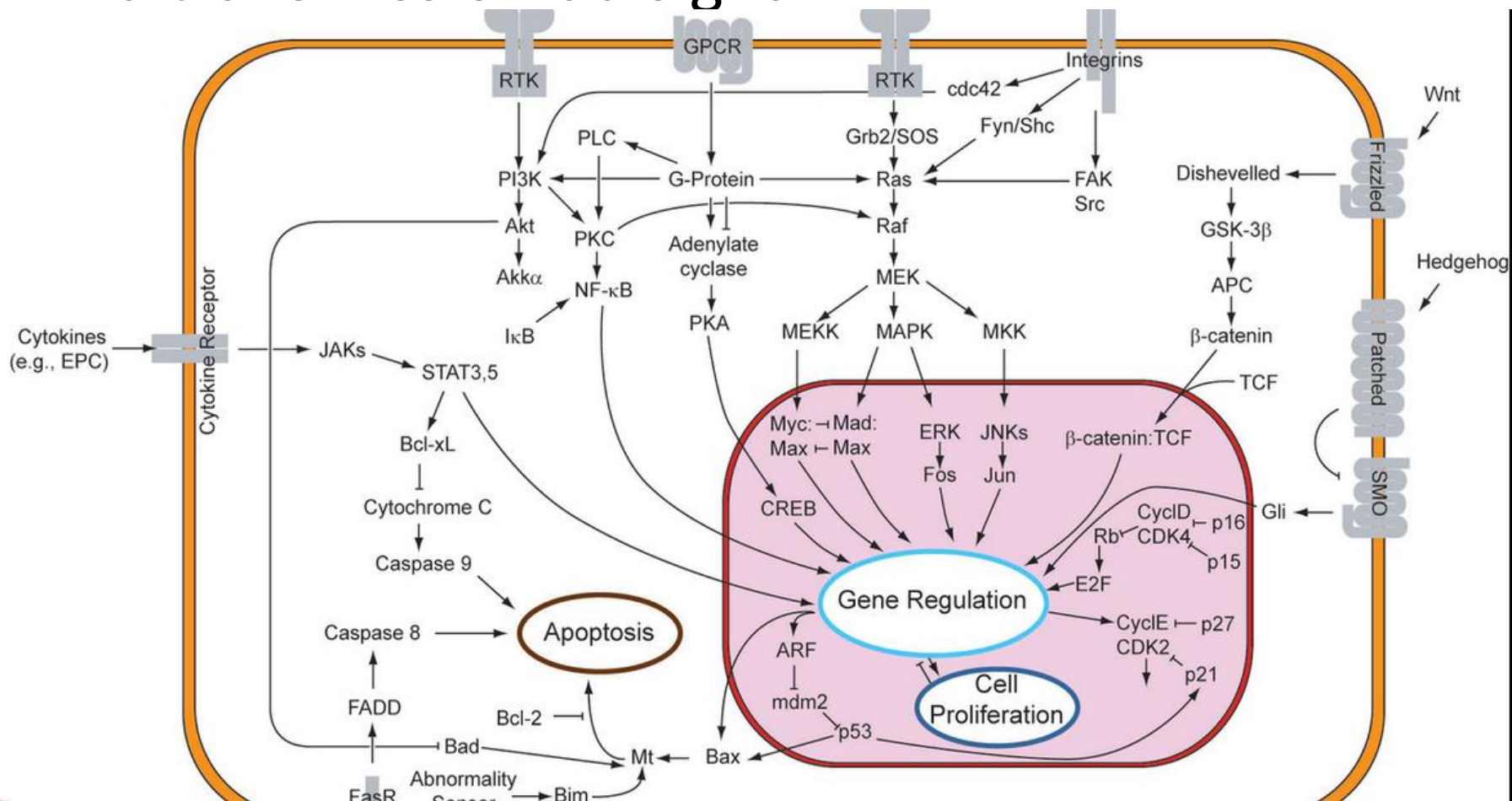
Dr Laurent CALS



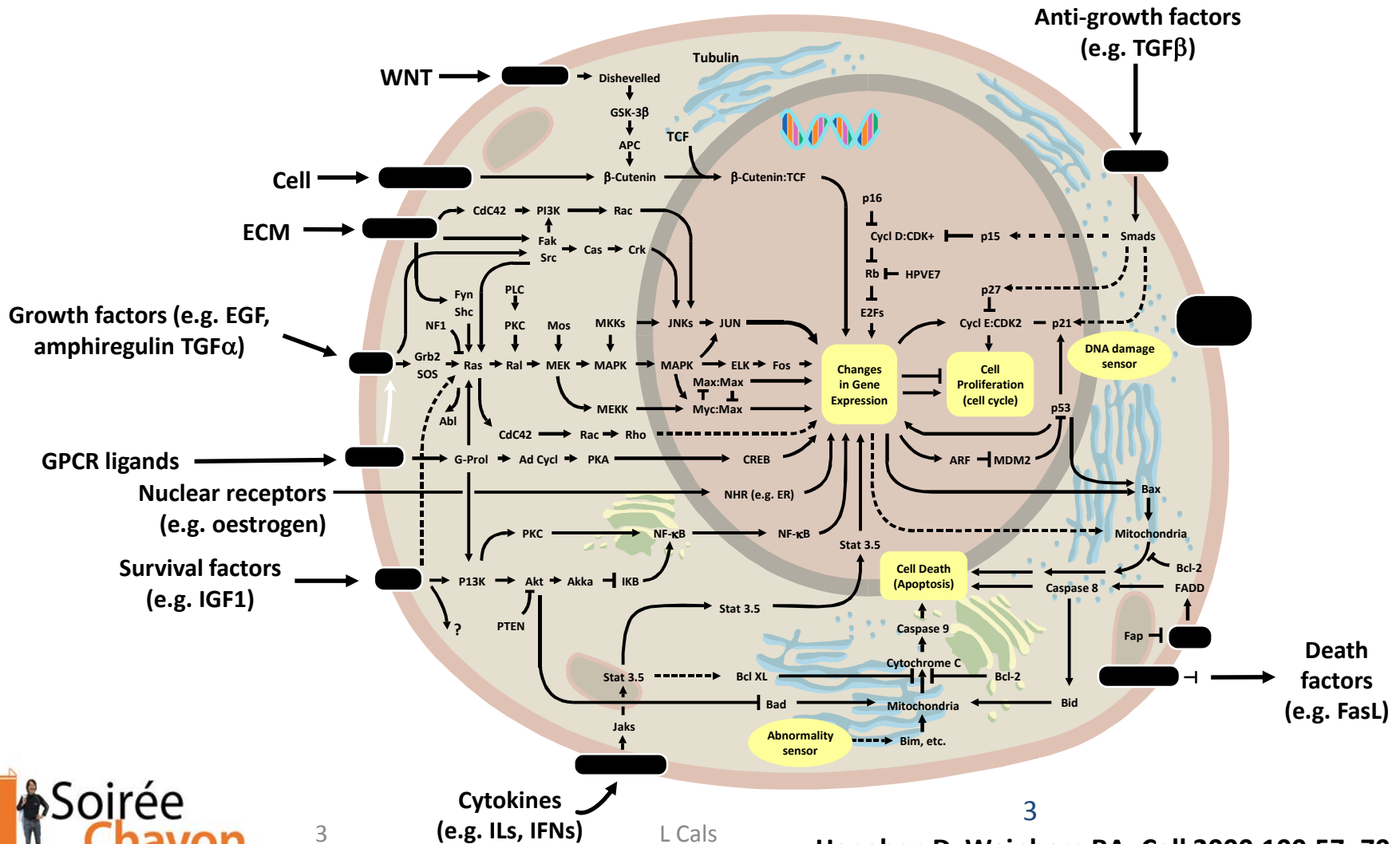


L'innovation est le fruit de la compréhension

- La transmission du signal



Comment transformer des interactions moléculaires complexes en action thérapeutique?



Principales thérapies ciblées en cancérologie digestive

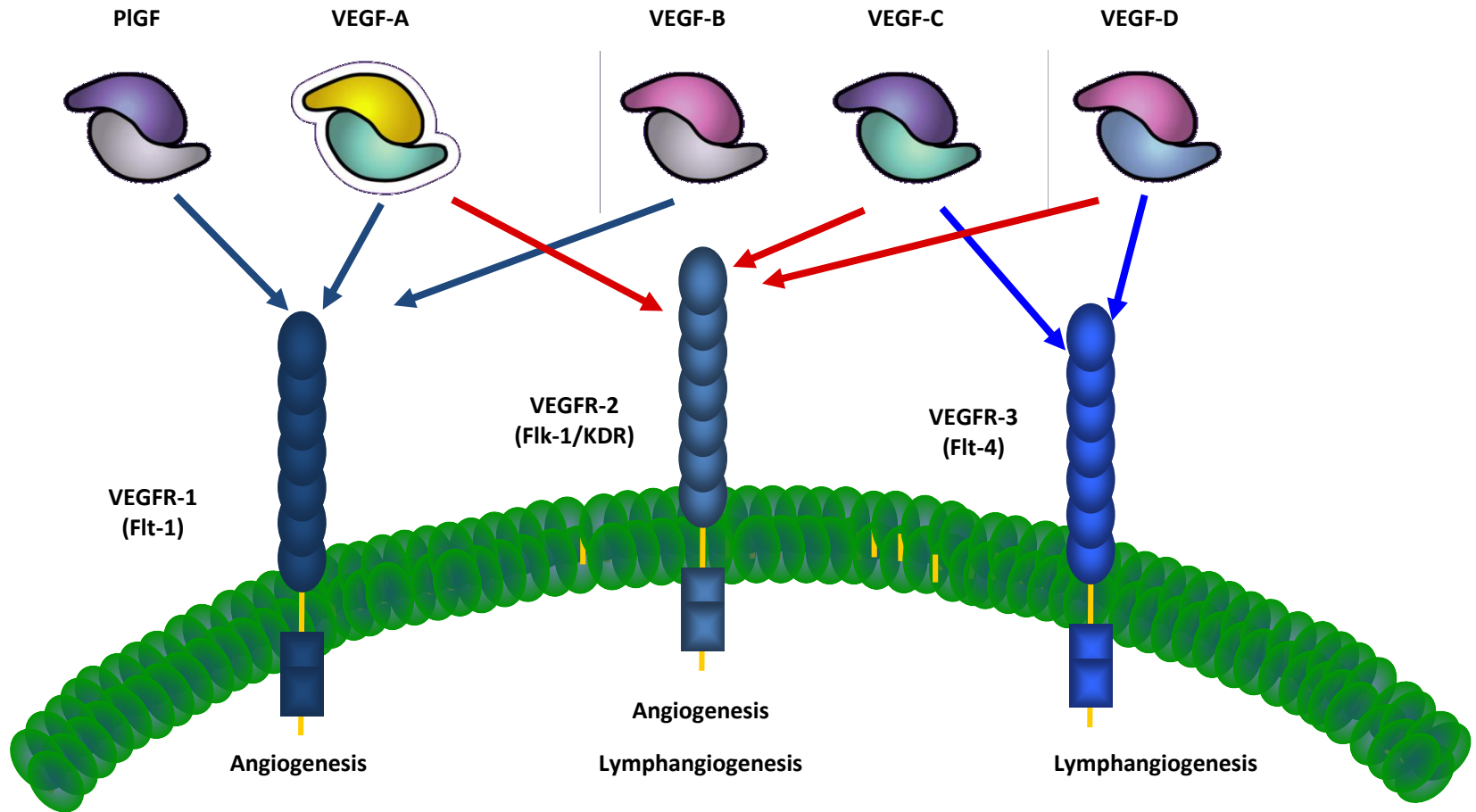


Agents thérapeutiques	Cibles thérapeutiques	Indications en oncologie digestive	Effets secondaires les plus fréquents
Cétuximab (Erbix)	EGFR	Cancer colorectal métastatique, à l'étude: cancer du pancréas	Réactions cutanées
Panitumumab (Vectibix)	EGFR	Cancer colorectal métastatique	Réactions cutanées
Trastuzumab (Herceptin)	HER2	Cancer gastrique localement avancé ou métastatique	Cardiotoxicité, réactions immunoallergiques
Erlotinib (Tarceva)	EGFR tyrosine kinase	Cancer du pancréas (non approuvé par Swissmedic)	Fatigue, maux de tête, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée
Lapatinib (Tyverb)	EGFR et HER2 tyrosine kinase	A l'étude: cancer gastrique	Cardiotoxicité, anorexie, symptômes gastro-intestinaux
Bévacizumab (Avastin)	VEGF-A	Cancer colorectal métastatique	HTA, microangiopathie thrombotique, fatigue, diarrhée, nausées et douleurs abdominales
Sorafénib (Nexavar)	VEGFR et PDGFR tyrosine kinase	Carcinome hépatocellulaire	Syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire), rash
Sunitinib (Sutent)	VEGFR, c-Kit et PDGFR tyrosine kinase	A l'étude: cancer œsophagien, cancer colorectal métastatique	Fatigue, troubles gastro-intestinaux, hypertension, neutropénie
Pazopanib (Votrient)	VEGFR, c-Kit et PDGFR tyrosine kinase	A l'étude: CHC, cancer neuro-endocrine avancé	Manque d'appétit, hypertension, diarrhée, nausées, modifications de la couleur des cheveux et fatigue
Imatinib (Glivec)	c-Kit, ABL et PDGFR tyrosine kinase	GIST	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, fatigue, myalgies

L'angiogénèse



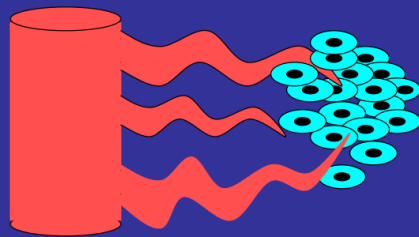
The VEGF Family and Its Receptors





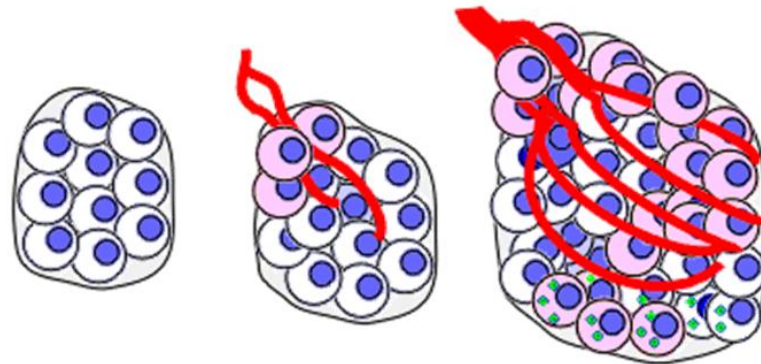
Angiogenèse et carcinogénèse: Le switch angiogénique

Théorie du « switch » angiogénique: au-delà d'une taille de quelques mm, les tumeurs sécrètent des facteurs angiogéniques pour recruter leurs propres vaisseaux.



Phase Dormante	Phase Vasculaire
<ul style="list-style-type: none">• Tumeur de petite taille (diamètre : $\leq 1-2$ mm)	<ul style="list-style-type: none">• Développement de nouveaux vaisseaux• Croissance tumorale locale• Potentiel métastatique

SWITCH ANGIOGÉNIQUE
résultant de la surexpression de facteurs pro-angiogéniques (Ex : VEGF)

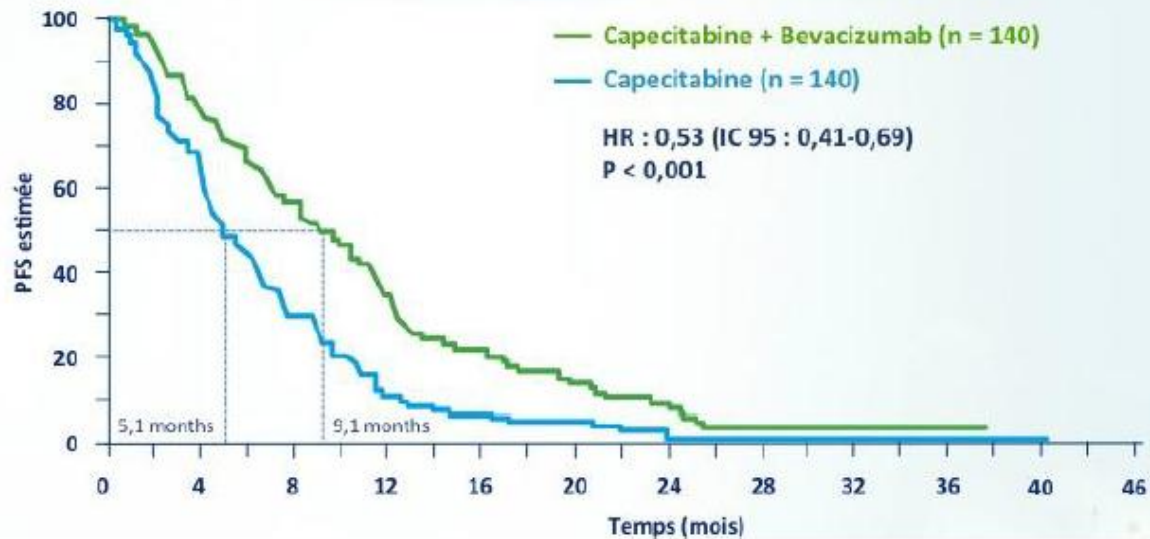




Avastin

Le BEVACIZUMAB: données prospectives *Etude AVEX*

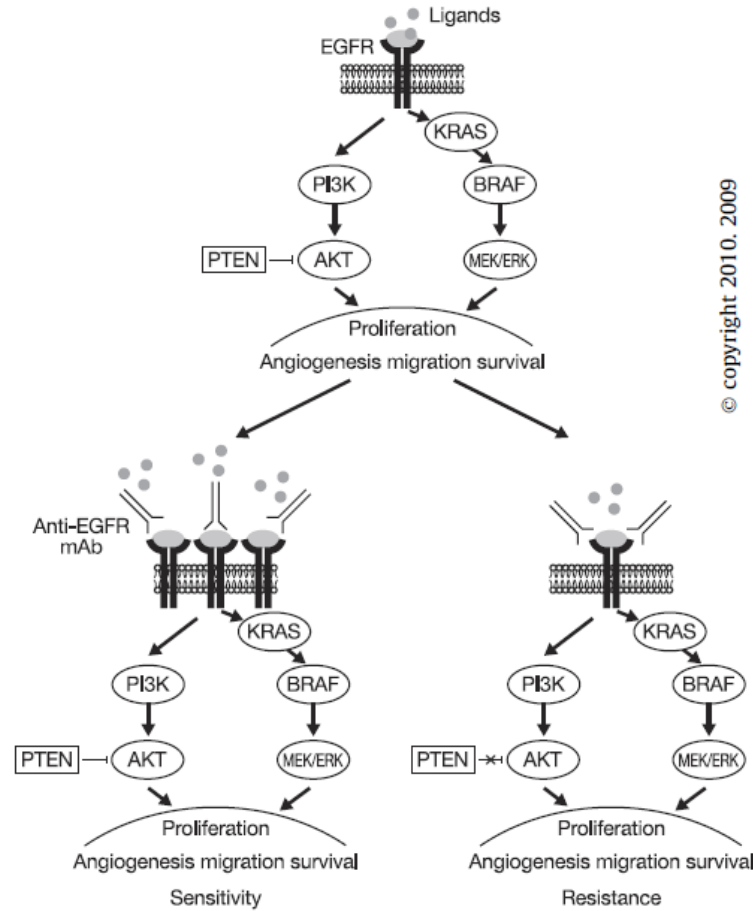
Survie sans progression: amélioration significative...



D. Cunningham et al. ASCO GI 2013; abstract 337



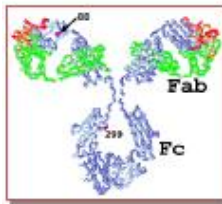
Cibler EGFR





Voie EGFR

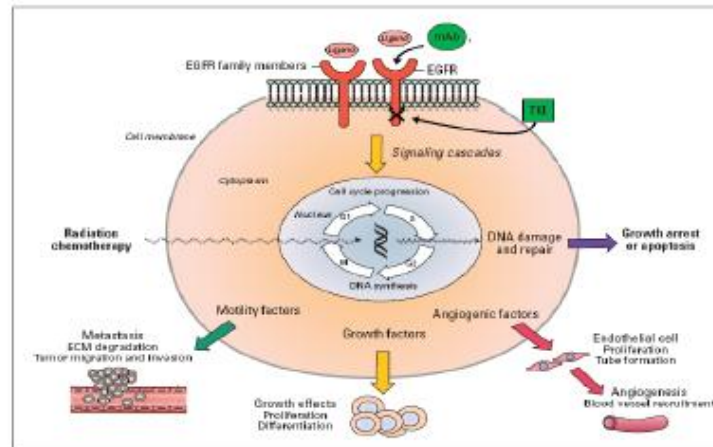
Les anti-EGFR: CETUXIMAB et PANITUMUMAB



- Erbitux®
- Anticorps chimérique humain-murine IgG1 anti EGFR



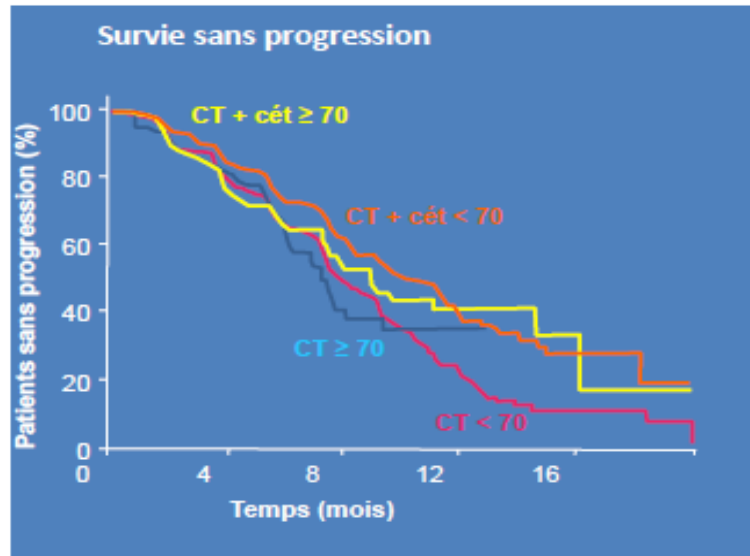
- Vectibix®
- Anticorps totalement humanisé IgG2 anti EGFR





Cetuximab

Le CETUXIMAB: données rétrospectives *Etude OPUS et CRYSTAL (CTX L1)*



- Les tests sont non significatifs pour l'interaction traitement-âge concernant la RO, la PFS et l'OS
- Même efficacité de l'association FOLFOX/FOLFIRI cetuximab chez le sujet de plus de 70 ans et chez le sujet de moins de 70 ans

	< 70 ans		≥ 70 ans	
	CT (n = 380)	CT + cét (n = 320)	CT (n = 67)	CT + cét (n = 78)
SSP (IC ₉₅)	20,2 (18,6-22,0)	23,6 (20,7-26,8)	15,1 (12,6-18,8)	23,3 (16,8-25,7)

ESMO 2010 - D'après Folprecht G et al., abstr. 597





En cas de mutation le gène KRAS n'est plus régulé et reste activé en permanence

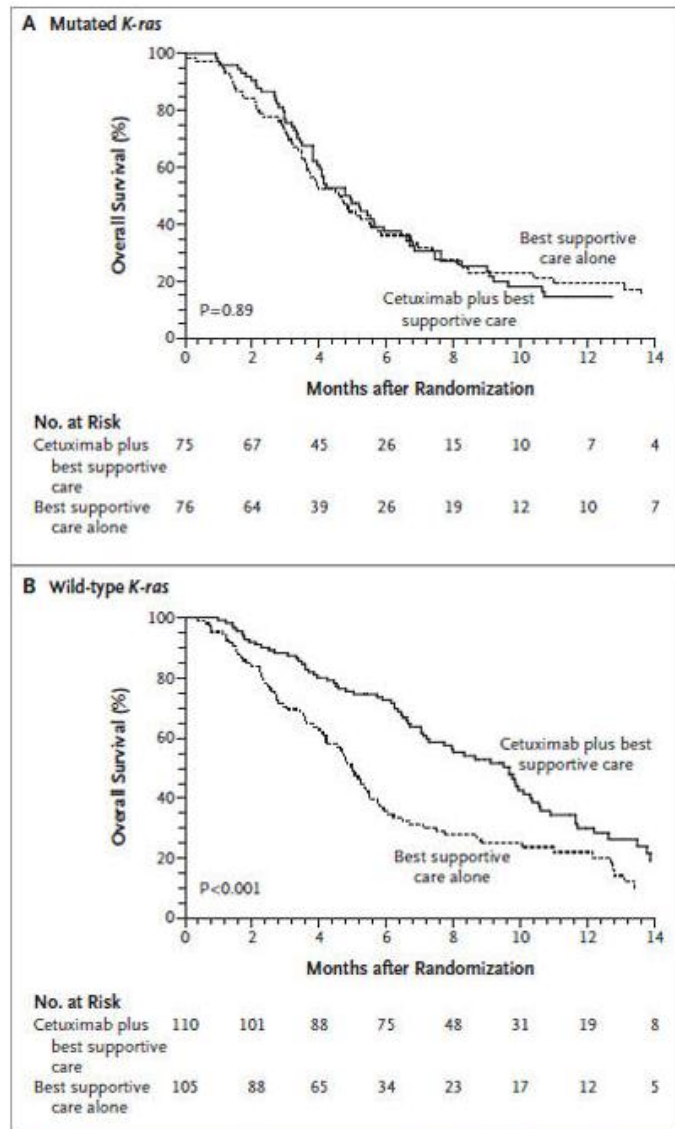


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival According to Treatment. Panel A shows results for patients with mutated *K-ras* tumors, and Panel B for patients with wild-type *K-ras* tumors. Cetuximab as compared with best supportive care alone was associated with improved overall survival among patients with wild-type *K-ras* tumors but not among those with mutated *K-ras* tumors. The difference in treatment effect according to mutation status was significant (test for interaction, $P=0.01$).

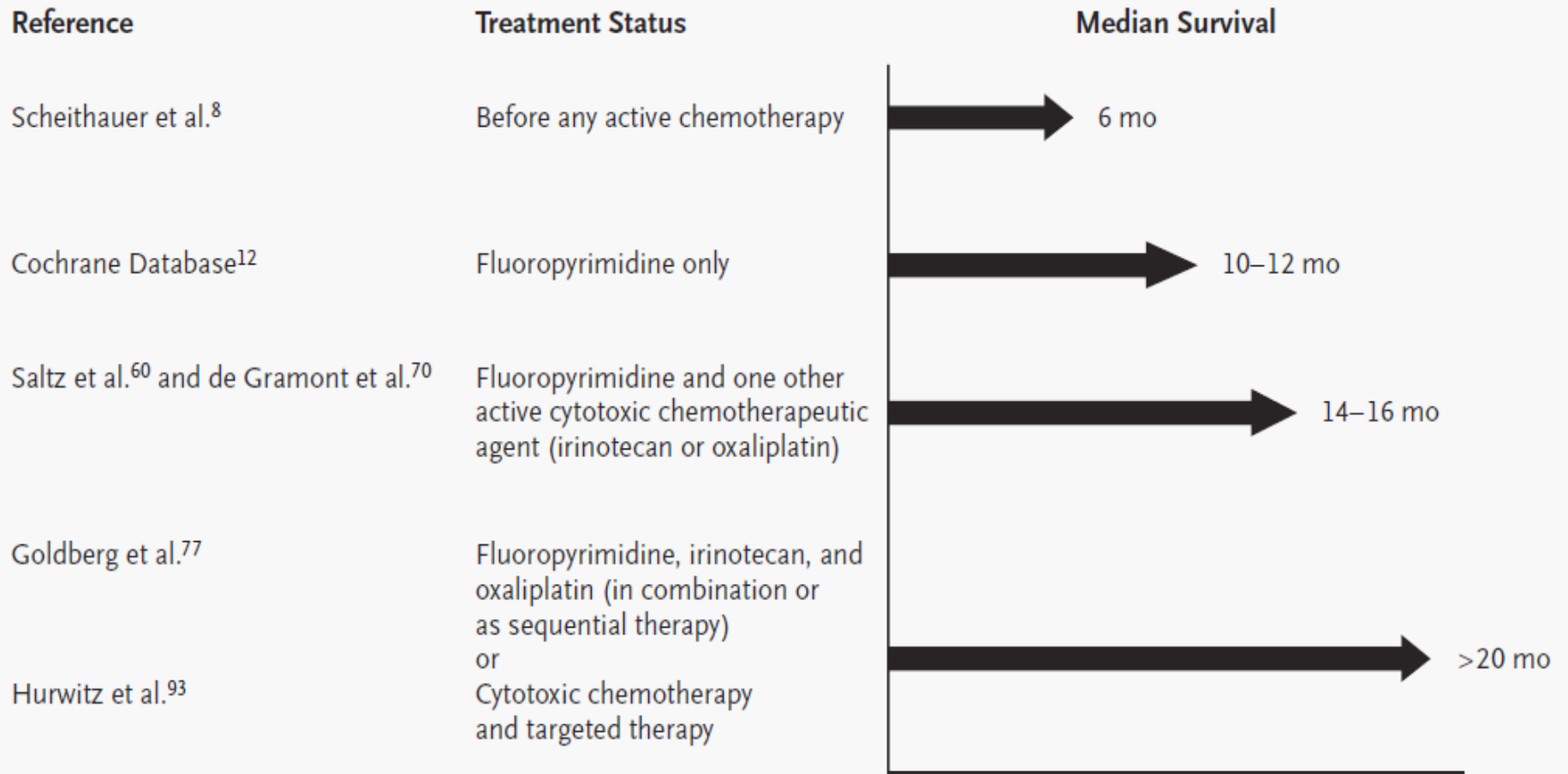


Figure 1. Trends in the Median Survival of Patients with Advanced Colorectal Cancer.

Adapted from Grothey et al.⁸⁰



L'immunothérapie est en cours de développement très rapide