

La recherche clinique en cancérologie digestive : de la cible à la véritable personnalisation du traitement ?

J.-P. Metges^{1,2,6}, A. Volant^{3,6}, F. Grudé², O. Pradier¹, C. Riche^{2,4}, E. Gamelin^{2,5}, L. Corcos⁶

¹Institut de cancérologie et d'hématologie, Inserm U613, bâtiment III, CHU Morvan, 5, avenue Foch, F-29200 Brest, France

²OMIT Bretagne-Pays-de-la-Loire, 2, rue Moll, F-49933 Angers cedex 09, France

³Département de pathologie, CHU de la Cavale-Blanche, F-29609 Brest, France

⁴Service de pharmacologie, CHU de Brest, F-29609 Brest, France

⁵Laboratoire d'oncopharmacologie et de pharmacogénétique, CRLCC Paul-Papin, 2, rue Moll, F-49933 Angers cedex 09, France

⁶Inserm U613, université de Bretagne occidentale, F-29238 Brest cedex 03, France

Correspondance : jean-philippe.metges@chu-brest.fr

Reçu le 14 avril 2009 ; accepté le 18 mai 2009

Clinical research in gastrointestinal cancer: from target to customized treatment?

Abstract: From the strategic use of biology in clinical practice to new diagnostic tools, from the new targeted therapies associated with chemotherapy with controlled side effects, to increasingly accurate radiotherapy associated with increasingly optimised surgery, research in digestive oncology has clearly become multidisciplinary. The challenge now is to develop all these improvements at the same time and with a critical eye, and try to extend the recognized progress made in colorectal metastatic cancer to other digestive localisations whose prognoses are much less positive. In this respect, prevention, optimisation of treatment using predictive factors, management of elderly patients with digestive cancer, and economic optimisation of treatment are some of the challenges we must take up in the next few years if we are to obtain the main objective: truly personalised medicine.

Keywords: Clinical research – Digestive oncology – Personalized medicine

Résumé : De la biologie devenue stratégique en clinique aux nouveaux outils d'évaluation diagnos-

tique, des nouvelles thérapeutiques ciblées couplées à une chimiothérapie aux effets secondaires contrôlés à la radiothérapie toujours plus précise associée à une chirurgie de plus en plus optimisée, la recherche clinique en cancérologie digestive est devenue clairement multidisciplinaire. Son challenge va être de développer ces avancées ensemble et avec un souci d'évaluation constant, d'essayer d'étendre les progrès connus dans le cancer colorectal métastatique aux autres localisations digestives au pronostic beaucoup plus défavorable. Dans ce cadre, la prévention et l'optimisation des traitements par l'aide de facteurs prédictifs, le développement de l'oncogériatrie et la dimension médicoéconomique seront parmi les grands challenges à relever ensemble.

Mots clés : Recherche clinique – Oncologie digestive – Médecine personnalisée

Introduction

La recherche clinique en cancérologie sera multidisciplinaire ou ne le sera pas. Tel pourrait être le préambule à toute discussion sur ce sujet. Dans les faits, cette constatation doit couler de source et est adaptable à l'ensemble de la recherche clinique en médecine.

L'élaboration des protocoles d'essais, dès les phases préliminaires d'écriture, doit impliquer des praticiens de différentes disciplines et des pharmaciens prenant en charge les patients d'oncologie digestive. Les protocoles étant de plus en plus des associations médicochirurgicales, outre les chirurgiens, les oncologues médicaux, les radiothérapeutes, les spécialistes d'organes (hépatogastroentérologues dans le cas qui nous intéresse), vont réunir, bien sûr, les biologistes et les pathologistes. En effet, actuellement, la part biologique devient primordiale soit par la valeur prédictive de tel ou tel marqueur, soit par la nécessité d'élaborer des études translationnelles, permettant la mise en évidence d'autres potentiellement plus prédictifs encore que ceux reconnus. De plus en plus, cette part biologique pourrait devenir primordiale pour évaluer la réponse aux nouvelles thérapeutiques en lieu et place des critères RECIST [26]. En effet, pendant longtemps, les professionnels de santé ont lu les résultats de séries cliniques testant tel ou tel protocole de chimiothérapie, de radiothérapie ou de chirurgie ou associant tout ou partie de ces traitements avec, pour Graal, le taux de réponse. Son évolution ultime a paru être les fameux critères RECIST [26]. Le scanner et les mensurations de la ou des cibles

tumorales définies par le ou les investigateurs permettaient de définir un taux de réponse objective et de comparer tel ou tel traitement et son efficacité faisant ou défaisant les AMM. L'autre pan de l'évaluation était, en dehors des effets secondaires, la survie sans progression ou sans récurrence et la survie globale. Plus récemment, le patient et son vécu (douleur i.e.) ont été plus pris en compte grâce, entre autres, à l'évaluation de la qualité de vie dont les échelles d'évaluation sont de plus en plus performantes, dans la plupart des essais [23].

Passé

Notre propos n'est, bien sûr, pas de nous étendre sur le passé, mais d'envisager plutôt les pistes qui vont être prises dans les mois à venir pour optimiser la recherche clinique en cancérologie digestive. Pour autant, l'oncologie digestive est probablement un des secteurs de l'oncologie qui a connu les progrès les plus palpables. Depuis 15 ans, les médianes de survie des patients porteurs de cancers colorectaux y compris métastatiques (CCRM) se sont clairement améliorées. Pour les patients, du seul 5-FU et du choix entre ses différents schémas d'administration y compris oral, la pharmacopée a vu apparaître l'oxaliplatine et le Campto® [10,13]. La meilleure connaissance des produits et de leurs effets secondaires, voire des effets de l'association de médicaments, a permis de mettre en évidence des incompatibilités (ex. : FOLFUGEM et cancer du pancréas) [21]. Chacun de ces deux produits, utilisé seul, ne donne que très peu d'alopecie, leur association en donne plus de 97 % [21]. Les médianes de survie ont peu à peu augmenté pour le CCRM. Cette multiplication des options a peu à peu conduit à l'élaboration de phase III. Du seul concept de survie globale, l'évaluation s'est de plus en plus intéressée à la survie sans progression. Ce changement était soutenu par le fait qu'un pourcentage souvent différent de patients entre les deux bras d'un essai bénéficiait de lignes thérapeutiques ultérieures

pouvant expliquer les différences de survie globale. La suite logique de l'arrivée de médicaments dans le CCRM a été l'élaboration d'études de stratégie. Dans le domaine de l'oncologie digestive, l'étude rapportée en 2004 par Tournigand et al. est probablement un tournant important [28]. La comparaison est faite non pas entre le FOLFIRI et le FOLFOX, mais bien pour définir quelle est la meilleure succession de traitement (FOLFIRI puis FOLFOX vs FOLFOX puis FOLFIRI). L'étude coordonnée par Ducreux et présentée à l'ASCO 2007 par Bouché et al. dans la même indication jette un pavé dans la mare en montrant clairement que pour des patients porteurs de métastases à coup sûr inopérables, il n'y a pas lieu de commencer par une bithérapie, la survie sans progression des deux premières lignes étant comparables dans les deux groupes de patients [5]. Cette étude est à rapprocher de l'étude FOCUS qui arrive aux mêmes types de conclusion [24]. L'étude de Tournigand et al. est conduite, en Europe, quasiment au moment même où de l'autre côté de l'Atlantique, nos collègues américains qui n'ont pas d'oxaliplatine à leur disposition refont une étude de phase III US pour comparer le FOLFOX à l'IFL (sorte de FOLFIRI en plus toxique) à un IROX. Cette étude positive permettra l'obtention de l'AMM pour l'oxaliplatine aux États-Unis avec quatre ans de « retard » sur l'Europe. Pour autant, si le CCRM voit son pronostic s'améliorer, les autres localisations pâtissent d'une réputation de très mauvais pronostic (ex. : œsophage, estomac et bien sûr pancréas). Ainsi, l'AMM de la gemcitabine a été obtenue non sur une nette amélioration de la réponse objective ou sur de la survie mais sur la comparaison d'un score de bien-être comprenant, entre autres, un moindre recours aux morphiniques, une reprise du poids [6].

Présent : l'arrivée des thérapies ciblées et des questions qu'elles induisent !

Les années 2000 ont été marquées par l'entrée tonitruante des théra-

pies ciblées et des questions qu'elles ne manquent pas de nous poser.

L'imatinib (Glivec®) première thérapie hyperciblée est l'exemple parfait. Son utilisation dans les tumeurs stromales digestives métastatiques nous a appris à regarder d'une autre façon les scanners. Si nous avons repris uniquement les critères RECIST, l'effet du médicament aurait été jugé quasi nul. Les tumeurs paraissaient augmenter en taille, alors que seule de la nécrose et quelques cellules viables pouvaient être retrouvées au sein d'une masse qui a pu paraître augmentée de taille ou être seulement stabilisée. D'autres marqueurs de réponse deviennent ainsi obligatoires. Cette recherche de facteurs prédictifs ou d'outils perfectionnés d'évaluation est un champ tout trouvé et extrêmement stratégique pour une prise en charge optimisée. L'imagerie fonctionnelle a, là, un rôle tout à fait stratégique à jouer tant pour établir le diagnostic que le stade de la maladie et la réponse aux traitements innovants. Mais, elle pourrait aussi participer à l'exploration de nouvelles cibles thérapeutiques. Ainsi, en France, Cosgrove et Lassau ont démontré que l'échographie avec doppler couplée pouvait avantageusement remplacer le scanner (par exemple, dans les GIST) [9]. Tranquart et al. ont étudié l'IRM fonctionnelle et son apport dans l'évaluation des anti-angiogéniques et, de façon plus générale, l'imagerie fonctionnelle [29]. Un STIC coordonné par la même équipe portant sur l'intérêt de l'échographie doppler couplée dans la même indication pour les métastases hépatiques est en cours.

Cette optimisation de l'évaluation intéresse aussi les nouvelles techniques d'endoscopie tant sur le diagnostic (endoscope loupe, confocale) que sur la thérapeutique (arrivée de la technique de radiofréquence perendoscopique pour les cancers superficiels de l'œsophage) [7].

La recherche de marqueur prédictif va devenir encore plus stratégique et a tout naturellement intégré la biologie. Ainsi, la

réalisation d'étude de profil génétique a permis de mettre en évidence l'importance de codon discriminant pour la prescription de l'imatinib (codon 11 versus 9). Pour autant, tous ces marqueurs biologiques ont été validés quasi systématiquement de façon rétrospective. Mais, en parallèle de l'étude clinique, la conservation de matériel tumoral et/ou de prélèvements sanguins s'est peu à peu imposée. Elle permettait de vérifier le véritable impact d'un marqueur déjà connu mais aussi, la science avançant, d'un marqueur inconnu au moment de l'élaboration de l'étude.

Rapidement après l'arrivée de l'imatinib, le bevacizumab, qui a été la première thérapie ciblée à obtenir l'AMM en première ligne dans le cancer du côlon métastatique, reste, pour l'instant, le contre-exemple en termes de facteurs prédictifs, mais paraît confirmer dans les cohortes publiées son intérêt [16,22,27]. Ainsi, ni le VEGF sous toute forme, ni le Kras ou autre n'est un facteur prédictif de réponse pour optimiser l'utilisation du bevacizumab. Seule à ce jour, l'hypertension induite paraît un facteur pronostique positif prouvé, mais n'est pas vraiment un facteur tumoral [16]. Il ne semble pas exister de marqueurs de résistance non plus. Pour autant, en 2008, en cancérologie colorectale, c'était l'année du Kras [1,2,4,12,19,20,30].

Dans un premier temps, des études hétérogènes, regroupant des patients traités par cetuximab ± chimiothérapie, cetuximab, voire même panitumumab dixième ligne de traitement pour cancer colorectal multimétastatique, ont été élaborées dont celle de Lièvre et al. [20]. Plusieurs biais méthodologiques apparaissaient. Le premier était : comment mélanger des patients avec cetuximab seul avec d'autres ayant l'association cetuximab-Campto® ? Tout chimiothérapeute le sait, le taux de réponse est doublé entre les deux cohortes. C'est même pour cette raison que le cetuximab a obtenu l'AMM dans cette indication. Pour autant, le fait d'avoir eu l'idée de l'intérêt du Kras dans le cas d'un anti-EGFR

et de concevoir après la paillasse une étude clinique certes hétérogène marque une étape primordiale dans l'amélioration de la recherche clinique par l'approche translationnelle.

La conception des études translationnelles et l'évolution vers une homogénéisation du matériel et des méthodes vers des patients vraiment comparables et non la constitution de séries dont le seul point commun est la maladie, et le fait de recevoir un traitement chimiothérapeutique est en cela remarquable de l'évolution des pratiques.

La preuve de l'intérêt du statut Kras et de son association à la réponse objective a surtout été apportée de façon plus probante par deux études en première ligne. Dans les deux cas, le statut Kras a été étudié *rétrospectivement* chez 40 à 50 % des patients inclus dans les études *prospectives* CRYSTAL (FOLFIRI vs FOLFIRI-cetuximab : phase III) et OPUS (FOLFOX vs FOLFOX-cetuximab : phase II randomisée). Mais c'est bien sûr l'étude de phase III qui est la plus intéressante [30]. Le résultat est clair : le statut Kras est associé à la réponse objective. Or, en première ligne, ce résultat est un des objectifs majeurs, si ce n'est *l'objectif* en vue d'une éventuelle chirurgie des métastases. Ces résultats probants ont induit une très belle réaction en chaîne des tutelles et des professionnels. La mise en place de plateforme biologique apte à répondre en un temps record (15 jours à trois semaines dans l'idéal) à une demande de statut Kras dans chaque région de notre pays a été obtenue en moins de huit mois. Elle est la preuve éclatante de l'irruption du « toujours plus de multidisciplinaire » dans la prise en charge des patients. Les décisions de la RCP sont fonction de l'apport de différents professionnels de santé de spécialités diverses la constituant et non plus de telle ou telle spécialité qui croirait avoir une vision globale à elle seule. Par ailleurs, les freins possibles à cette mise en place de plateforme et à son efficacité ont été étudiés. Ainsi, plus de 50 % des blocs anatomopathologiques sont

conservés dans les laboratoires privés. La juste rétribution du désarchivage et de la sélection des blocs et des lames à envoyer ont été prévues pour les pathologistes du privé qui les adressent aux plateformes universitaires, faisant ainsi partie intégrante pleine et entière de cette chaîne diagnostique (le résultat étant, dans certaines régions, cosigné par les différents intervenants).

L'optimisation des pratiques est un modèle du genre sur ce sujet. En effet, un STIC fédérateur et stratégique coordonné par Pierre Laurent-Puig est dans la foulée organisé, associant les plateformes afin d'homogénéiser les techniques. Le but est de rendre le plus fiable possible le résultat et sa reproductibilité d'une plateforme à l'autre. En effet, l'obtention d'un résultat sûr et totalement fiable est plus que jamais de mise. Du diagnostic du biologiste dépend totalement la prescription non plus d'un seul médecin, mais finalement de toute la RCP. Ainsi, ce STIC va nous permettre aussi de quantifier le pourcentage de statut indéterminable (défaut de cellules extractibles, type de fixateur, fragment de mauvaise qualité, très bonne réponse par radiochimiothérapie préopératoire). L'existence de résultats de ce type a induit une réactivité des cliniciens qui ont fait remonter de « la vraie vie » les interrogations que la recherche clinique n'a pas mis ou pu mettre en évidence. L'avènement des observatoires des médicaments et des thérapeutiques innovantes [OMEDITs] (OMIT pour Bretagne-Pays-de-Loire [OMIT B-PL] et PACA) où se côtoient tutelles ARH, cliniciens et pharmaciens est une véritable chance pour débloquer de façon consensuelle ce type de situation. Une étude préalable ayant montré qu'au moins 5 % des statuts étaient indéterminables et posaient un réel problème au clinicien. Après avis de L'OMIT B-PL, à titre exceptionnel devant cette situation et dans l'intérêt des patients, les ARH B-PL et le représentant de l'assurance maladie des deux régions, en cette fin mars 2009, ont décidé de permettre

la prescription des anti-HER1 sous certaines conditions dans le cas des statuts Kras non déterminables. La prescription est non admise en première ligne, car il existe d'autres alternatives. Par contre, le doute profite au patient au-delà de la deuxième ligne. Après avis de la RCP et remontée du dossier à l'OMIT B-PL, les prescripteurs pourront proposer un anti-HER1 sans avoir à rebiosier le patient. En effet, la chance d'avoir un Kras positif est de 60 à 70 %. Toutes ses situations seront remontées à l'Inca. Pour autant, une évaluation de cette procédure après un an sera effectuée et publiée, démontrant encore une fois la part que peut prendre, dans le cadre de ses missions et objectifs donnés par les tutelles, l'OMIT dans la recherche clinique en effectuant sa mission de vérification du bon médicament au bon patient. La situation que nous venons de décrire s'intègre dans la partie du décret de bon usage relative aux prescriptions justifiées. Elle montre la part importante prise par l'OMIT (et les OMEDITs) pour la validation de ces prescriptions.

Futur : vers l'évaluation, la systématisation des essais à toutes les localisations, l'optimisation des pratiques multidisciplinaires et la personnalisation du traitement

En parallèle de marqueur prédictif optimisant la prise en charge des patients, la recherche clinique en oncologie digestive va devoir s'atteler à de multiples missions et objectifs.

Le travail effectué par l'équipe de Tenon, publié en février 2009, est pour cela extrêmement édifiant [11]. En effet, cette équipe s'est intéressée aux dossiers des patients traités pour des cancers digestifs à Tenon en 2007. Ils ont systématiquement et de façon rétrospective vérifié l'adéquation de leur prescription au référentiel de bon usage en cancérologie et aux référentiels des pratiques en cancérologie digestive. Le pourcentage de

déviations paraît très important. Les explications sont probablement multiples, mais méritent d'être étudiées de plus près. Le point positif est le caractère homogène de la série (elle s'est uniquement intéressée à l'oncologie digestive). Point négatif : il ne représente, bien sûr, que l'expérience d'un seul centre. Il met en lumière l'absolue nécessité d'évaluer nos pratiques tant dans l'intérêt des patients que dans une stratégie médicoéconomique. La systématisation d'OMEDIT (OMIT) sur le territoire et la participation des cliniciens au côté des pharmaciens et des tutelles pourraient être des pistes pour avancer sur ce dossier et explorer de nouveaux développements en matière de recherche clinique en cancérologie y compris digestive [17,22]. Les questions que la publication de Tenon met en exergue sont, bien sûr, la relative difficulté qu'ont les référentiels à couvrir toutes les situations mais aussi, en dehors du CCRM, l'absence d'essais thérapeutiques dans des pans entiers de la cancérologie digestive et peut-être l'absence d'espace de discussion (dans certaines régions) que peut constituer un OMIT performant. Il est ainsi clair que les déviations constatées dans le cancer de l'œsophage et de l'estomac avancé correspondent aussi à un très faible nombre d'essais en comparaison du CCRM. Le relatif faible taux d'inclusions dans un essai rapporté dans cette étude (7 %) montre aussi le chemin important qu'il reste à parcourir au moment où l'Inca essaye de promouvoir un accès facilité à l'innovation thérapeutique pour tous les patients traités pour cancer.

Celui-ci sera clairement atteint si, en dehors des localisations comme le colon ou le pancréas où les essais existent et abondent, la promotion d'études dans des localisations où le pronostic en phase métastatique reste très mauvais comme le cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique, les maladies orphelines que constituent les cancers des voies biliaires, du grêle et autres est facilitée, voire soutenue de façon active par les tutelles.

Par ailleurs, à la lecture de beaucoup de phase III, la description des patients inclus brosse le portrait d'une population quelquefois éloignée de notre pratique quotidienne. Ce reproche se cristallise sous la forme de l'opposition entre les patients des essais et ceux dit de « la vraie vie » [17,22]. Tout d'abord, un argument de réponse facile pourrait être que le challenge de la cancérologie digestive (celle de la cancérologie en général) est de proposer systématiquement à nos patients l'inclusion dans un essai. Ainsi, le profil des patients de la vraie vie et des essais seraient rapidement superposables. Pour autant, en attendant cette évolution, la constitution de cohorte de patients traités dans nos structures (publiques et privées) permettant en temps réel de constituer des observatoires des nouvelles molécules pourrait aider à la décision. Ce travail est clairement appelé de ces vœux par un éditorial du *JCO*, il y a quelques mois. Il passe par un travail rigoureux nécessitant des moyens et une étroite collaboration entre les différentes structures publiques et privées. En effet, seule une exhaustivité complète permettra d'avoir une vraie photographie de la situation réelle. Plus de 50 % des patients sont, en effet, pris en charge dans des structures privées.

Par ailleurs, dans ce concept de patients de la vraie vie, une catégorie est clairement absente des essais : les patients âgés. Par le vieillissement de la population et l'âge de survenue moyen de la plupart des cancers digestifs, l'oncogériatrie digestive est un vaste champ d'investigation [18,22]. Elle répond à un besoin urgent de santé publique et d'optimisation des soins. Elle rend nécessaire une multidisciplinarité accrue associant aux acteurs usuels de la RCP le gériatre et son évaluation. En France, Aparicio et al. ont ainsi démontré les faiblesses de la prise en charge de ces patients (moins d'accès à la chimiothérapie innovante, sous dosage des traitements, arrêt précoce de traitement) [3]. Le fait d'étendre les études par le seul

critère d'âge supérieur à 18 ans sans borne supérieure permet l'inclusion dans des essais. Le pas complémentaire est la réalisation d'études purement d'oncogériatrie où la personnalisation du traitement, tellement à la mode actuellement, pourrait trouver un champ d'investigation très intéressant. L'étude de la vraie vie nous permet, cependant, d'évaluer les effets de molécules innovantes chez les patients âgés. Ainsi, sur une cohorte homogène de patients traités par FOLFIRI-bevacizumab en première ligne d'un CCRM, la comparaison entre les cohortes âgées de moins et de plus de 70 ans montre les mêmes pourcentages de résection secondaire des métastases hépatiques et une survie globale non statistiquement différente [22].

À travers l'avènement des thérapies ciblées, l'idée de la personnalisation du traitement est maintenant devenue un objectif stratégique. L'heure étant aux associations chimiothérapies conventionnelles, il apparaît primordial de personnaliser les deux types de traitement associés [14,15]. Pour les thérapies ciblées, les essais d'escalade de dose sont un premier pas permettant d'obtenir des réponses chez des patients n'en présentant pas à doses usuelles. Elle préfigure la stratégie de dosage et d'adaptation du traitement étudiée dans les maladies hématologiques avec l'imatinib. Elle doit, cependant, ne pas oublier qu'il existe des moyens de personnaliser les chimiothérapies conventionnelles. Ainsi, outre le dépistage du déficit majeur en dihydroprimidine-déhydrogénase (DPD) ou en UGT1A1 (sources de toxicité potentiellement léthale sous fluoropyrimidines ou irinotécan), les études du profil génotypique de traitement comme le FOLFIRI (par exemple) permettent d'envisager une escalade de doses des traitements chez les patients à bon profil métabolique, le concept d'effet-dose intensité étant prouvé dans la plupart des cancers [14]. Avec un profil de toxicité calculé, cette stratégie concourt à la véritable personnalisation

du traitement et est une des voies de choix de la recherche en cancérologie. Cette optimisation du traitement est bien sûr aussi étudiée en radiothérapie. Prenons un exemple simple : le protocole Herskovic, dans le cadre du cancer de l'œsophage, a été rapporté à la fin des années 1980. Le schéma associe une radiothérapie à une chimiothérapie (CT) par 5-FU-cisplatine sur cinq jours (dont les doses de CT et la façon de la délivrer n'ont pas bougé). Par contre, la radiothérapie a depuis fortement progressé dans l'optimisation des champs et du matériel. La façon de délivrer la dose a changé, l'utilisation d'une procédure de radiothérapie conformationnelle, la précision des accélérateurs avec le « multilames » permet de réduire les effets secondaires et de protéger les tissus sains [8]. L'arrivée en cancérologie digestive d'autres techniques d'optimisation comme l'IMRT, le *gating*, mais aussi le CyberKnife® (indiquée pour l'instant dans les tumeurs hépatiques) ou la tomothérapie vont devoir être évaluées tant sur le plan de l'efficacité clinique que sur la partie médicoéconomique.

Comme pour toutes les avancées en cancérologie digestive, notre travail va être de définir le concept du bon traitement au bon patient à la bonne dose en alliant une compréhension de l'activité de la molécule. Ainsi, voit-on apparaître le concept de phase 0 qui pourrait être définie par une meilleure compréhension de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique pour laquelle le risque toxique est quasi inexistant, mais le potentiel thérapeutique est lui aussi très faible. Cependant, ce concept ne prend pas en compte des paramètres pharmacocinétiques tels que la cinétique non linéaire, les voies métaboliques pouvant varier en fonction des niveaux de doses et les cas de déficits métaboliques complets liés à des polymorphismes génétiques. À l'autre bout de la chaîne d'évaluation, se positionnent les études médicoéconomiques permettant, par exemple, de calculer le coût global de la prise en charge [22,25]. Ainsi, les lignes de

traitement s'additionnant dans le CCRM, il est important d'avoir une lisibilité sur le coût moyen induit par patient de l'ajout des thérapies ciblées et des éventuelles différences suivant la ligne à laquelle elles sont délivrées. La récente publication de Grudé et al. nous montrent que le coût total s'élève plus on avance en ligne dans le CCRM et que l'utilisation de molécules comme le bevacizumab ou le cetuximab induit un coût de l'ordre de 25 000 euros par patients dans la fameuse « vraie vie » [17].

Mais, on le voit, l'innovation thérapeutique n'est pas cantonnée aux disciplines médicales. La chirurgie a enregistré des progrès constants, et les patients atteints de cancers digestifs bénéficient déjà des avancées en matière de chirurgie hépatique. La création d'un groupe de recherche (GRECCAR : groupe de recherche chirurgicale sur le cancer du rectum), en 2006, s'attachant à évaluer et à tester de nouvelles voies de recherche en chirurgie du cancer est là pour le confirmer. Dans cette optique, après la vulgarisation de la chirurgie par cœlioscopie, l'arrivée de la robotique pourrait à terme être une nouvelle voie de recherche et d'optimisation des soins. La cancérologie digestive pourrait être une voie rêvée d'expérimentation de ces nouvelles techniques chirurgicales.

Mais, à côté de toutes ces avancées thérapeutiques, un champ stratégique de recherche doit être promu de façon coordonnée et active, c'est la prévention ; elle peut apparaître le parent pauvre de notre métier. Et pourtant, les campagnes successives menées, en France comme à l'étranger, nous montrent son impact sur la survie.

Conclusion

Enfin, on le voit, la multiplicité des avancées dans chaque spécialité concourant à la prise en charge des patients porteurs de cancer digestif va nécessiter un effort de coordination commune pour conjuguer les efforts de chacun [Imerci

de vérifier la correction]]. L'évaluation en termes de gain effectif et non d'effet de mode va être primordiale. La part d'évaluation biologique va aussi passer par le renforcement de moyens de structure comme les tumorothèques qui permettront d'accéder rapidement à une collection homogène de tumeurs facilitant, par exemple, rapidement la confirmation à grande échelle d'une hypothèse donnée avant de donner le feu vert pour sa systématisation. L'inclusion des prélèvements en provenance des laboratoires de pathologie privés et l'association de ces structures aux tumorothèques constituées au sein des cancéropôles sont stratégiques pour viser l'exhaustivité. La part économique de l'évaluation devrait prendre une importance capitale avec pour objectif (le bon médicament pour le bon patient à la bonne dose pour la bonne période) dans le cadre non plus simplement du bon usage, mais aussi du meilleur usage. Pour cela, les tutelles devront faciliter l'élaboration d'essais thérapeutiques certes dans les localisations les plus usuelles (CCRM), mais aussi dans les localisations plus rares, voire délaissées à tort par ces mêmes essais (ex : œsophage, tumeurs rares). Le but principal sera alors véritablement la personnalisation effective du traitement et l'abandon programmé de l'ancêtre mg/rapportée à la seule surface corporelle.

Déclaration de conflit d'intérêt :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt [[Merci de vérifier la phrase]].

Références

- Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. (2009) American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: testing for *Kras* gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 27 (12): 2091-6
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. (2008) Wild-type *Kras* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(10): 1626-34
- Aparicio T, Desramé J, Lecomte T, et al. (2003) Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *Br J Cancer* 89(8): 1439-44
- Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, et al. (2009) Impact of Fc(gamma)RIIIa-Fc(gamma)RIIIa polymorphisms and *Kras* mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J Clin Oncol* 27(7): 1122-9
- Bouché O, Castaing M, Étienne PL, et al. (2007) Randomized strategic trial of chemotherapy in metastatic colorectal cancer (FFCD 2000-2005): preliminary results. *Am Soc Clin Oncol (Abstr 4069)*: 180S
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. (1997) Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15(6): 2403-13
- Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A (2009) Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 6(1): 47-56
- Conroy T, Viret F, François E, et al. (2008) Phase I trial of oxaliplatin with fluorouracil, folinic acid and concurrent radiotherapy for oesophageal cancer. *Br J Cancer* 99(9): 1395-401
- Cosgrove D, Lassau N (2009) Assessment of tumour angiogenesis using contrast-enhanced ultrasound. *J Radiol* 90(1 Pt 2): 156-64
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. (2000) Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938-47
- Debrix I, Sitbon M, Khalil A, et al. (2009) Référentiel de bon usage et thésaurus national de cancérologie digestive. Analyse des écarts à l'hôpital Tenon. *Bull Cancer* 96(2): 147-55
- Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F (2008) Wild-type *BRAF* is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(35): 5705-12
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-7
- Gamelin E, Metges JP, Adenis A, et al. (2008) Dose intensity and tolerance improvement of cetuximab, irinotecan, 5-FU and folinic acid in patients with metastatic CRC: a pharmacokinetic and pharmacogenetic approach. *Proceedings ESMO 2008 Ann Oncol abstract*
- Gamelin E, Delva R, Jacob J, et al. (2008) Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(13): 2099-105
- Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. (2008) Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 26 (33): 5326-34
- Grude F, Roue V, Beauchamp F, et al. (2009) Epidig Ouest: real cost linked to the introduction of targeted therapies (bevacizumab, cetuximab) compared to the conventional chemotherapies in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Proceedings ASCO GI 2009 (Abstr 330)*
- Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, et al. (2009) Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 27(2): 199-205
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. (2008) *Kras* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359 (17): 1757-65
- Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. (2008) *Kras* mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 26(3): 374-9
- Louvet C, André T, Hammel P, et al. (2001) Phase II trial of bimonthly leucovorin, 5-fluorouracil and gemcitabine for advanced pancreatic adenocarcinoma (FOLFUGEM). *Ann Oncol* 12(5): 675-9
- Metges JP, Grude F, Faroux R, et al. (2009) FOLFIRI-bevacizumab in unresectable metastatic colorectal cancer in usual practise. Results of the French Cohort from Observatory of Drugs and Therapeutic Innovations (OMIT Bretagne-Pays-de-Loire). *Proceedings ASCO GI 2009 (abstr 398)*
- Montazeri A, Tavoli A, Mohagheghi MA, et al. (2009) Disclosure of cancer diagnosis and quality of life in cancer patients: should it be the same everywhere? *BMC Cancer* 9: 39
- Seymour MT, UK NCRI Colorectal Clinical Studies Group (2005) Fluorouracil, oxaliplatin and CPT11 use and sequencing (MRC FOCUS): a 2,135-patient randomized trial in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23(suppl 16S, abstr 3518): 250S
- Tappenden P, Jones R, Paisley S, et al. (2007) Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 11(12): 1-128
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. (2000) New guidelines to evaluate

- the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada J Natl Cancer Inst 92(3): 205-16
27. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, et al. (2009). Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360(6): 563-72
28. Tournigand C, André T, Achille E, et al. (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX-6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 22(2): 229-37
29. Tranquart F, Correas JM, Ladam Marcus V, et al. (2009) Real-time contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of focal liver lesions: diagnostic efficacy and economical issues from a French multicentric study. J Radiol 90(1 Pt 2): 109-22
30. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360(14): 1408-17