



■ Infos pratiques

- . Point sur les thérapies ciblées actuelles et en développement
- . Oncodage, le nouvel outil de dépistage gériatrique, proposé par l'INCA
- . Aide au bon usage des anticancéreux oraux - Omedit centre
- . Interactions médicamenteuses et chimiothérapie : mise à jour

■ Actualités

■ Zoom

- . Le cancer broncho-pulmonaire

■ Interview

- . Prévention du risque thromboembolique au cours du cancer
Dr. Florian Scotté, service d'oncologie médicale, HEGP

■ Revue de la littérature



L'édito

Bonjour,

Nos informations semblent démontrer que ONCO NEWS rencontre l'intérêt de nos lecteurs ; c'est en tout cas les échos nombreux qui nous reviennent lors de nos réunions sur le terrain.

La société Française de Pharmacie Oncologique, la SFPO, nous a flatté en mettant en ligne, notre revue, sur leur site internet.

C'est la raison pour laquelle nous poursuivons cette publication qui est susceptible de permettre aux abonnés de trouver de précieuses informations sur l'évolution caractéristique de ce monde de l'oncologie si complexe, et si difficile à gérer.

Par ce nouveau numéro préparé par les soins du service pharmacie de la CAHPP, par Florence Castaldo, sous couvert de Violaine Fajolle, nous souhaitons être utile aux professionnels des établissements en facilitant la consultation des éléments importants vous concernant autant que des approches informelles analysées par la CAHPP.

Nous voilà une fois de plus à l'heure des négociations annuelles pour lesquelles nous souhaitons vivement vous apporter l'assurance du respect des prix des produits, justement fixés.

Je formule l'espoir que notre société vous aura une fois de plus apporté le « petit » plus qui facilitera votre fonctionnement journalier.

Yvon BERTEL VENEZIA
Président Directeur Général CAHPP
Directeur de la publication Onconews

Sommaire

Infos pratiques ————— 4

- . Point sur les thérapies ciblées actuelles et en développement
- . Oncodage, le nouvel outil de dépistage gériatrique, proposé par l'INCA
- . Aide au bon usage des anticancéreux oraux - Omedit centre
- . Interactions médicamenteuses et chimiothérapie : mise à jour

Actualités ————— 13

Zoom ————— 20

- . Le cancer broncho-pulmonaire

Interview ————— 35

- . Prévention du risque thromboembolique au cours du cancer
Dr. Florian Scotté, service d'oncologie médicale, HEGP

Revue de la littérature ——— 40

Les progrès en biologie moléculaires ont permis, ces dernières années, d'identifier différentes anomalies moléculaires dans les cancers. Ces anomalies, touchant les cellules cancéreuses, sont autant de cibles thérapeutiques.

Parallèlement à l'enrichissement des connaissances concernant la biologie de la cellule tumorale, plusieurs types de thérapies ciblées se sont développées ou sont en cours de développement.

Deux types d'agents médicamenteux: les anticorps monoclonaux et les protéines inhibitrices.

Nous vous proposons de faire un point (non exhaustif) sur les thérapies ciblées existantes et celles en développement ainsi que les altérations moléculaires sur lesquelles elles agissent.

Nous avons classé les cibles en quatre grands groupes, bien que certaines molécules agissent à plusieurs niveaux.

Les inhibiteurs de l'angiogénèse

L'angiogénèse est un mécanisme naturel et indispensable à la vie de l'organisme. Ce processus permet de créer ou de développer des vaisseaux sanguins dans les régions de l'organisme. Les cancers, primitifs ou secondaires (métastases) ont eux aussi besoin du mécanisme de l'angiogénèse pour survivre et se développer.

L'anti-angiogénèse cible donc ces facteurs de croissance afin d'empêcher la vascularisation des tumeurs. Leurs sources d'énergie et de développement sont donc coupées ou fortement atténuées, ce qui conduit à leur mort, à leur stabilisation ou à leur ralentissement.

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est particulièrement visé car il prédomine dans l'angiogénèse. Mais d'autres facteurs sont également impliqués dans l'angiogénèse.

- **Le PDGF, « Platelet Derived Growth Factor », est une protéine sécrétée essentiellement par les plaquettes.** La sécrétion de PDGF est activée par TNF-alpha, la thrombine, le facteur Xa, l'interleukine 1, et l'angiotensine. En activant les récepteurs spécifiques de type tyrosine kinases, **les PDGFR**, on augmente la synthèse de cer-

taines protéines, notamment la synthèse d'un inhibiteur de métalloprotéinases **qui augmente la prolifération cellulaire.**

- **L'HGF, facteur de croissance des hépatocytes**, est un facteur de croissance d'origine mésenchymateuse, dont le **récepteur tyrosine kinase MET** est présent majoritairement sur les cellules d'origine épithéliale. L'implication essentielle du couple HGF/SF-MET dans les interactions épithélium/ mésenchyme a été démontrée au cours du développement normal et pathologique. Ces multiples actions physiologiques passent toutes par **la liaison au récepteur Met, dont l'activation déclenche un programme dit de « croissance invasive » caractérisé par une durée de vie cellulaire accrue et l'apparition d'une mobilité cellulaire.**

- **L'angiopoïétine 2** est le second membre de la famille des ligands de Tek (Tie2), un récepteur à activité tyrosine kinase dont l'expression est détectée spécifiquement dans les cellules endothéliales au cours de l'angiogénèse. L'angiopoïétine 2 se comporterait comme un antagoniste de l'angiopoïétine 1; elle déstabiliserait la structure des capillaires pour permettre aux cellules endothéliales de répondre aux facteurs angiogéniques.

- **Le FGF, facteur de croissance des fibroblastes**, stimule une variété de fonctions cellulaires en se liant à la surface **des cellules FGF-récepteurs en présence d'héparine protéoglycane**. L'activation des récepteurs donne lieu à une cascade de transduction des signaux qui mène à l'activation génique et diverses réactions biologiques, y compris la dissolution de matrice, la prolifération et la différenciation cellulaire — **initiant ainsi un processus d'activité mitogène critique pour la croissance des cellules endothéliales, les fibroblastes et les cellules musculaires lisses.**

INHIBITEURS DE L'ANGIOGENESE	TYPE	MOLECULE	INDICATION	HOMOLOGATION
INHIBITEURS DU VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)				
ACTION SUR VEGF	ANTICORPS MONOCLONAUX	Bevacizumab / AVASTIN®	Colorectal, CBNPC, Rein, Ovaire	OUI
		Aflibercept / ZALTRAP® (+action sur le facteur de croissance placentaire)	Prostate, Colon, Rein	Phase II / III
	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Sutinib / SUTENT® +action sur PDGF et Kit	Rein/GIST	OUI
		Sorafenib / NEXAVAR®+action sur PDGF et RAF	Rein, Foie, Thyroïde, sarcomes	OUI Phase II Phase III
ACTION SUR VEGF-R	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Regorafenib/ BAYER + (action sur PDGF-R, Raf, c-Kit et Ret)	Colorectal/GIST	Phase III/Phase II
		Pazopanib / VOTRIENT®(+ action sur le PDGF et Kit)	Rein	OUI
		Tivozanib/ASTELLAS / AVEO PHARMACEUTICAL	Rein	Phase III
		Axitinib / INLYTA®	Rein	ATU
		Vandetanib / ZACTIMA®(+ action sur EGF-R et PDGF-R)	Thyroïde	ATU
		Motesanib / AMGEN (+ action sur PDGR et c-Kit)	Poumon, Thyroïde	Phase III
INHIBITEURS D' AUTRES FACTEURS IMPLIQUES DANS L'ANGIOGENESE				
PDGF- R		Voir inhibiteurs des facteurs de croissance		
HGF et son Recepteur c-Met (Facteur de croissance des hépatocytes)	ANTICORPS MONOCLONAUX	Rilotumumab /AMGEN	Estomac, CBPC	Phase III Phase Ib
		Onartuzumab (MetMab)/ ROCHE	CBNPC + erlotinib	Phase III
	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Cabozantinib /EXELIXIS(+ action sur VEGF, Ret)	Ovaire, Prostate, Thyroïde	Phase II Phase III
		Foretinib /GSK(+action sur VEGFR)	Tumeurs solides, Ovaire, Rein	Phase I/II Phase II
		Tivantinib /DAI ICHI SANKYO	CBNPC + erlotinib	Phase III
		Crizotinib / XALKORI®(+ action sur ALK et ROS1)	Poumons	ATU
ANGIOPOIETINES	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	AMG - 386 /AMGEN(+ action sur le VEGF)	Ovaire, Foie, rein, poumon	Phase III Phase II
FGF-R (Facteur de croissance des fibroblastes)	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Dovitinib /NOVARTIS (+ action sur VEGF-R et PDGF-R)	sein	Phase III

Les inhibiteurs des facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des glycoprotéines qui stimulent la croissance, la prolifération et la différenciation de cellules. Soit les molécules interviennent en amont de la fixation du ligand: les anticorps monoclonaux. Soit elles agissent au niveau intracellulaire du récepteur : **les tyrosines kinases, qui à l'inverse des AC monoclonaux fortement désignés pour une cible, peuvent inhiber plusieurs cibles.**

Infos pratiques

Point sur les thérapies ciblées actuelles et en développement

FACTEURS DE CROISSANCE	TYPE	MOLECULE	INDICATION	HOMOLOGATION
INHIBITEURS DE EGF				
Facteur de croissance épidermique	ANTICORPS	Cétuzimab / ERBITUX®	Colon, ORL	OUI
ACTION SUR EGF	MONOCLONAUX	Panitumumab / VECTIBIX®	Colon	OUI
		Necitumumab / LILLY	Poumon	Phase III
ACTION SUR EGF-R	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Erlotinib / TARCEVA®	Poumon, Pancréas	OUI
		Gefitinib / IRESSA®	Poumon	OUI
	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE IRREVERSIBLES	Afatinib / BOEHRINGER (+ action sur HER2 + action sur la mutation T790M)	CPNPC	Phase II/III
			Sein, tête et cou	Phase III
		Dacomitinib/ PFIZER (+ action sur c-Kit + sur la mutation T790M)	Ovaire	Phase II
			CPNPC	Phase III
INHIBITEURS DE HER-2				
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	ANTICORPS	Trastuzumab / HERCEPTIN®	Sein, Gastrique	OUI
	MONOCLONAUX	Pertuzumab / OMNITARG®+ HERCEPTIN®	Sein	Phase III
		Trastuzumab emtansine (TDM-1)/ ROCHE	Sein	Phase III
	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Lapatinib / TYVERB® (+ action sur EGF-R)	Sein	OUI
INHIBITEURS DE PDGF-R				
PDGF- R (Facteur de croissance plaquettaire)	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Imatinib / GLIVEC®(+ action sur Bcr-Abl et Kit)	LMC Ph+ / GIST/DFSP	OUI
			LAL Ph+/SMP/SMD	
		Dasatinib / SPRYCEL® (+ action sur Bcr-Abl Srcet Kit)	LMC Ph+ / LAL	OUI
		Nilotinib / TASIGNA® (+ action sur Bcr-Abl, Kit)	LMC Ph+	OUI
		Masitinib / AB Science (+ action sur Kit)	GIST	Phase II
INHIBITEURS DE L'IGF-1R				
Facteur de croissance de l'insuline	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Ganitumumab /AMGEN	Pancréas	Phase III
			CBPC	Ib

Les inhibiteurs des voies de transduction

> La voie PI3K/Akt/mTor

mTor est une kinase assurant la coordination des signaux nutritionnels et de croissance. Son activité est liée à la voie PI3K/AKT qui s'intègre dans la transduction en aval des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase. La voie PI3K/AKT participe à la progression tumorale lorsqu'elle est impliquée : en cas d'activation des récepteurs tyrosine kinase membranaires (surtout EGF-R), en cas de mutation RAS ainsi qu'en cas de perte de PTEN, régulateur négatif de la voie PI3K/AKT.

> La voie Raf/MEK/ERK

L'implication de cette voie dans la régulation du fonctionnement cellulaire a été mise en évidence sur des modèles expérimentaux. Outre le contrôle de la prolifération, cette

voie participe à la régulation de l'apoptose. Elle est composée de la protéine Ras et des 3 protéines kinases Raf, MEK et ERK.

> La protéine SRC

Le gène codant pour la tyrosine protéine c-Src fait parti de la famille des kinases (SFK).

La Src joue un rôle dans la signalisation cellulaire : plusieurs cancers (côlon, sein, poumon), ont été associés à une augmentation de l'activité Src se traduisant par une hausse de la progression tumorale et corrélée à un mauvais pronostic. Le saracatinib est également étudié chez les patientes atteintes d'un cancer du sein "résistantes" à Herceptin® pour restaurer la sensibilité des cellules tumorales au trastuzumab.

INHIBITEURS DES VOIES DE TRANSDUCTION	TYPE	MOLECULE	INDICATION	HOMOLOGATION
inhibiteurs de la voie PI3k/Akt/mTor				
inhibiteurs mTor		Temsirolimus / TORISEL® (+ action sur VEGF)	Rein	OUI
		Everolimus / AFINITOR® (+ action sur VEGF)	Rein/ Tumeurs neuroendocrines	OUI
inhibiteurs PI3K/mTor	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Ridaforolimus /MERCK	Sarcome Tissus mous	Phase III
		BEZ235 /Novartis	Ovaires / Tumeurs solides	Phase I/II
inhibiteurs PI3K		Enzastaurin / LILLY (+action sur AKT, PKCβ)	Lymphomes diffus à large cellule	Phase III
		XL147 /EXELIXIS/SANOFI	Endomètre	Phase II
			Sein méta	Phase I/II
Inhibiteurs de la protéine SRC				
	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	Saracatinib /ASTRA ZENECA (+ action sur Abl)	Ostéosarcome	Phase III
			Ovaire, Sein, Prostate, côlon	Phase II
Inhibiteurs de la voie Raf/MEK/ERK				
	INHIBITEURS DE MEK	Trametinib / GSK	Melanome	Phase III
	INHIBITEURS DE RAF	Vémurafénib / ZELBROAF®	Melanome	OUI
				Dabrafenib/GSK

Les inhibiteurs du protéasome

Le protéasome, complexe d'enzyme à l'intérieur de la cellule, régule la croissance cellulaire et l'apoptose. L'activité accrue du protéasome dans les cellules tumorales semble participer à la résistance à l'apoptose.

INHIBITEURS DU PROTEASOME				
	INHIBITEURS DU PROTEASOME	Bortezomid / VELCADE®	Myelome multiple	OUI
		Carfilzomid / ONYX PHARMACEUTICAL	Myelome multiple	Phase III
			Tumeurs solides	Phase I/II
		CEP-18770 /CEPHALON	Myelome multiple	Phase II

Bibliographie

- . *Thérapie ciblées – C.MASSARD / La lettre du cancérologue, supplément IV au vol XIX, n°6 JUILLET 2010*
www.arcady.org/infocancer/traitement
- . *Src famille inhibiteur de la kinase Saracatinib (AZD0530) Christopher J. Morrow 1 /Cancer Research*
- . *Inhibiteurs de la voie Raf/MEK/ERK Synthèse des composés à structure 4-azaindolique et évaluation de leur efficacité par la mise au point de tests TR-FRET - Thèse de Fabienne SAAB / Université d'Orléans - janvier 2010*

Infos pratiques

Oncodage, le nouvel outil de dépistage gériatrique, proposé par l'INCA

Ce nouvel outil doit permettre aux oncologues, hématologues, et cancérologues de repérer les personnes âgées atteintes de cancer à risque de mauvaise tolérance d'un traitement anticancéreux parce qu'ils présentent une dénutrition, des comorbidités, une polymédication, des troubles cognitifs, etc...

Il permet ainsi d'identifier les patients devant bénéficier d'une consultation adaptée aux anomalies dépistées et/ou d'une évaluation gériatrique approfondie (EGA) avant de commencer le traitement anticancéreux.

L'étude Oncodage dont les résultats ont été présentés en juin 2011 au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a comparé en aveugle l'EGA, considérée comme le «gold standard» de l'évaluation gériatrique, au nouvel outil de dépistage gériatrique simple composé de huit items appelé Oncodage. Coté de 0 à 17, un score

inférieur ou égal à 14 est le reflet d'une vulnérabilité ou d'une fragilité gériatrique.

Cette étude multicentrique qui a inclus 1 674 patients dont 1 597 éligibles (d'âge moyen de 78,2 ans), a trouvé un score d'Oncodage anormal dans 68,4% des cas contre plus de 80% de patients ayant une EGA anormale. Le type de cancer (sein, côlon, poumon, prostate, ORL, lymphome) influait sur le pourcentage d'EGA et d'Oncodage anormaux. Globalement, la sensibilité d'Oncodage était de 76,5% et sa spécificité de 64,4%.

Si l'EGA prend en moyenne environ une heure, l'outil Oncodage, réalisé dans cette étude le plus souvent par une infirmière ou un attaché de recherche clinique, est fait en moins de 10 min.

	Items	Réponses possibles (score)
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère
		1 : anorexie modérée
		2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois).	0 : perte de poids > 3 kg
		1 : ne sait pas
		2 : perte de poids entre 1 et 3 kgs
		3 : pas de perte de poids
C	Motricité.	0 : Du lit au fauteuil
		1 : Autonome à l'intérieur
		2 : sort du domicile
E	Problèmes neuro-psychologiques	0 : démence ou dépression sévère
		1 : démence ou dépression modérée
		2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 18.5
		1 : IMC = 18.5 à IMC < 21
		2 : IMC = 21 à IMC < 23
		3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui
		1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleur ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne
		0,5 : ne sait pas
		1 : aussi bonne
		2 : meilleure
	Age	0 : >85
		1 : 80-85
		2 : <80
	SCORE TOTAL	0 – 17

Ce document réalisé par l'OMEDIT centre est en ligne sur le site www.omedit-centre.fr dans « référentiels », « bon usage des médicaments », « classe thérapeutique », anticancéreux, chimiothérapie orale.

Dans ce guide de recommandations, vous trouverez pour chaque molécule: présentation, posologie, conservation, prévention et conduite à tenir par rapport aux principaux effets secondaires et des recommandations spécifiques.

Ci-dessous, un exemple :

Afinitor® everolimus			Organes : Hématologie – Rein
Présentation	Conservation température, lumière, chaleur	Posologie à titre indicatif (fonction de l'indication)	Moment des prises
comprimés ovales, blancs à jaunâtres, non sécables dosés à 5 mg et 10 mg	à conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité	10 mg en 1 prise par jour	chaque jour <u>à la même heure</u> , au cours ou en dehors des repas.
Principaux effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir	Recommandations spécifiques
Leucopénie	Limiter les contacts avec les malades. Désinfecter soigneusement toute plaie. Bilans sanguins réguliers.	Prendre la température avant chaque prise. Attention en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux...	- Boire d'avantage pour maintenir le bon fonctionnement du rein
Thrombopénie	Numération Formule Sanguine avant chaque cycle Utiliser une brosse à dent souple Éviter les anti-inflammatoires	Réduction posologique	- Utilisation d'une contraception efficace pendant tout le traitement - Il est recommandé de manipuler les comprimés avec des gants
Diarrhée	Cf recommandations générales	Dose dépendante Traitement antidiarrhéique éventuel en complément d'une réhydratation orale	- Contacter rapidement le médecin en cas de :
Nausées et Vomissements	Cf recommandations générales	Traitement anti-émétique standard éventuel	* diarrhée persistante * toux difficulté à respirer * signes infectieux (fièvre, frissons...) * signes hémorragiques (selles noires, saignements de nez, crachats comportant du sang)
Plaies douloureuses dans la bouche	Éviter les aliments acides, épicés et irritants. Utilisez une brosse à dent souple Humidifiez la bouche.	Bains de bouches sans alcool.	
Hyperglycémie et hyperlipidémie	Contrôle de la glycémie avant traitement	Bilans sanguins réguliers.	

Infos pratiques

Interactions médicamenteuses et chimiothérapie

L'ASNM a actualisé (mars 2012) le thesaurus des interactions médicamenteuses comme précédemment, plusieurs niveaux de contraintes:

CI : association contre-indiquée
ASDEC : association déconseillée

PE : précaution d'emploi
APEC : association à prendre en compte

Communes à l'ensemble des cytotoxiques

MEDICAMENTS	ACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE
TOUS LES CYTOTOXIQUES		
VACCIN ANTIAMARILE (fièvre jaune)	risque de maladie vaccinale généralisée mortelle	CI
VACCINS ATTENUÉS VIVANTS (BCG, varicelle, oreillons, rougeole et rubéole)	risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle	ASDEC
PHENITOÏNE et par extrapolation FOSPHENYTOÏNE	Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique OU risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne	ASDEC
IMMUNOSUPPESSEURS (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus)	Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif	APEC
AVK	Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De plus, possible interaction entre AVK et cytotoxique	PE

Communes aux inhibiteurs de tyrosine kinase

MEDICAMENTS	ACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE
ITK (dasatinib, erlotinib, gefetinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib et sunitinib)		
ANTICONSULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES carbamazépine, fosphenytoïne, phénytoïne et primidone	Diminution de l'efficacité de l'ITK par augmentation de son métabolisme	ASDEC
CLARITHROMYCINE TELITHROMYCINE / KETEK® ERYTHROMYCINE	Risque de majoration des effets indésirables de l'ITK par diminution de son métabolisme	PE
INHIBITEURS DE PROTEASES BOOSTÉS PAR RITONAVIR amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir	Risque de majoration des effets indésirables de l'ITK par diminution de son métabolisme	PE
ITRACONAZOLE / SPORANOX® KETOCONAZOLE VORICONAZOLE / VFEND®	Risque de majoration des effets indésirables de l'ITK par diminution de son métabolisme	PE
RIFAMPICINE	Diminution de l'efficacité de l'ITK par augmentation de son métabolisme	ASDEC
MILLEPERTUIS	Diminution de l'efficacité de l'ITK par augmentation de son métabolisme	CI
ANTI-H2 / IPP (propre à erlotinib)	Risque de diminution des cc plasmatiques de l'ITK	APEC

Communes aux Vinca-alcaloïdes

MEDICAMENTS	ACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE
VINCA - ALCALOÏDES (vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine et vinorelbine)		
INHIBITEURS DE PROTEASES BOOSTES PAR RITONAVIR (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir)	Majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique	PE
ITRACONAZOLE / SPORANOX®	Majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique	ASDEC
MITOMYCINE C	Risque de majoration de la toxicité pulmonaire de l'antimitotique par diminution de son métabolisme	APEC
POSACONAZOLE / NOFAXIL®	Risque de majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme	ASDEC

Communes aux Organoplatines

MEDICAMENTS	ACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE
ORGANOPLATINES (carboplatine, cisplatine, oxaliplatine)		
AMINOSIDES amikacine, dibekacine, gentamicine, isepamicine, kanamycine, netilmicine, streptomycine et tobramycine	Addition des effets néphrotoxiques et/ou ototoxiques notamment en cas d'IR préalable	APEC
DIURETIQUE DE L'ANSE bumétanide, furosemide, piretanide et torasemide	Risque d'addition des effets néphrotoxiques et/ou ototoxiques	APEC

Spécifiques

MEDICAMENTS	ACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE
PEMETREXED / ALIMTA®		
ACIDE ACETYSALICYLIQUE	Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed par diminution de sa clairance rénale	ASDEC si fonction rénale faible à modérée PE si fonction rénale normale
AINS	Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed par diminution de sa clairance rénale	ASDEC si fonction rénale faible à modérée PE si fonction rénale normale
DOXORUBICINE		
VERAPAMIL / ISOPTINE®	Risque d'augmentation de la toxicité de la doxorubicine par augmentation des cc plasmatiques	APEC
DOCETAXEL / TAXOTERE®		
DRONEDARONE / MULTAQ®	Risque de majoration de la toxicité du docetaxel par diminution de son métabolisme et/ou de sa biodisponibilité	PE
INHIBITEURS DU CYP3A4 (azolés antifongiques, inhibiteurs de protéases, macrolides)	Risque de majoration de la toxicité du docetaxel par inhibition de son métabolisme	PE
BUSULFAN / BULSIVEX®		
ITRACONAZOLE / SPORANOX®	Avec le busulfan à fortes doses: doublement des cc de busulfan par l'itraconazole	ASDEC
METRONIDAZOLE	Avec le busulfan à fortes doses: doublement des cc de busulfan par le métronidazole	ASDEC
CARMUSTINE / BICNU		
CIMETIDINE	Si la cimétidine est utilisée à des doses ≥ 800mg/j: toxicité médullaire accrue par inhibition du métabolisme du BICNU	ASDEC
FOTEMUSTINE / MUPHORAN®		
DACARBAZINE / DETICENE®	Avec la dacarbazine à doses élevées: risque de toxicité pulmonaire	PE
FLUOROURACILE ET PAR EXTRAPOLATION TEGAFUR ET CAPECIABINE		
ACIDE FOLINIQUE	Potentialisation des effets cytostatiques et indésirables du 5FU	APEC
AVK	Augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique	ASDEC
INTERFERON ALFA	Augmentation de la toxicité gastro-intestinale du 5FU	APEC
METRONIDAZOLE/ ORNIDAZOLE	Augmentation de la toxicité du 5FU par diminution de sa clairance	APEC

Infos pratiques

Interactions médicamenteuses et chimiothérapie

MEDICAMENTS	ACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE
METHOTREXATE		
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	Majoration de la toxicité, notamment hématologique du MTTX par diminution de sa clairance	si doses MTTX >20mg/sem CI si AINS à doses antalgiques PE si AINS à doses anti-agrégantes PE si doses MTTX ≤20mg/sem
ACITRETINE / SORIATANE®	Risque de majoration de l'hépatotoxicité du MTTX	ASDEC
AINS	Majoration de la toxicité hématologique du MTTX par diminution de sa clairance	CI si phénylbutazone ASDEC doses MTTX >20mg/sem PE doses MTTX ≤20mg/sem
IPP	Risque d'augmentation de la toxicité du MTTX par diminution de son élimination	ASDEC doses MTTX >20mg/sem APEC doses MTTX ≤20mg/sem
CYCLOSPORINE	Augmentation de la toxicité du MTTX et de la cyclosporine par diminution réciproque des clairances	PE
CIPROFLOXACINE	Augmentation de la toxicité du MTTX par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale	ASDEC
PENICILLINES		
PROBENECIDE / BENEMIDE®	Augmentation de la toxicité du MTTX par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale	CI
SULFAMIDES ANTIBACTERIENS (acetylsulfafurazol, sulfacetamide, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfafurazol, sulfaguandine, sulfaméthizol, sulfaméthoxazole et sulfamoxole)	Augmentation de la toxicité hématologique du MTTX	PE
TRIMETHOPRIME / BACTRIM®	Augmentation de la toxicité hématologique du MTTX par diminution de son excrétion rénale	CI
FLUDARABINE		
PENTOSTATINE / NIPENT®	Majoration de la toxicité pulmonaire pouvant être fatale	ASDEC
THALIDOMIDE		
ANTIRETROVIRAUX DIDANOSINE / VIDEX® - STAVUDINE / ZERIT® - ZALCITABINE / HIVID®	Risque majoré de survenue de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables	PE
PROCARBAZINE / NATULAN®		
ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES (carbamazépine, fosphénytoïne)	Augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie)	APEC
IRINOTECAN / CAMPTO®		
CLARITHROMYCINE / ERYTHROMYCINE / TELITHROMYCINE - KETEK®	Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotecan par augmentation des cc de son métabolite actif	ASDEC
INHIBITEURS DE PROTEASES BOOSTES PAR RITONAVIR (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotecan par augmentation des cc de son métabolite actif	ASDEC
ITRACONAZOLE-SPORANOX® / KETOKONAZOLE / VORICONAZOLE - VFEND® POSACONAZOLE / NOFAXIL®	Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotecan par augmentation des cc de son métabolite actif	ASDEC
MILLEPERTUIS	Diminution des cc plasmatiques du métabolite actif de l'irinotecan avec risque d'échec du traitement cytotoxique	CI
CYCLOPHOSPHAMIDE / ENDOXAN®		
PENTOSTATINE / NIPENT®	Majoration de la toxicité pulmonaire pouvant être fatale	ASDEC
IFOSFAMIDE / HOLOXAN®		
PHENOBARBITAL et par extrapolation PRIMIDONE / MYSOLINE®	Risque de majoration de la toxicité de l'ifosfamide par augmentation de son métabolisme hépatique	ASDEC

Aflibercept ZALTRAP® (Sanofi, Regeneron) et ses développements cliniques

Zaltrap®, également dénommé VEGF Trap est un inhibiteur de l'angiogenèse ciblant plusieurs facteurs de croissance: le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF-A) sous toutes ses formes ainsi que le VEGF-B, le facteur de croissance placentaire (PlGF) et d'autres facteurs de croissance angiogénique qui semblent jouer un rôle dans l'angiogenèse tumorale et l'inflammation.

Plusieurs études sont en cours:

> Dans le cancer colorectal métastatique

Etude VELOUR (phase III) : étude multinationale randomisée, en double aveugle comparant FOLFIRI associé à l'aflibercept ou à un placebo dans le cancer colorectal métastatique, en deuxième ligne chez 1 226 patients antérieurement traités par oxaliplatine.

Il leur a été administré un protocole FOLFIRI avec l'aflibercept, injecté le premier jour (4 mg/kg), ou un placebo. Le critère d'évaluation principal, la survie globale, a été atteint avec une amélioration de la survie, la médiane étant de 13,5 mois avec l'aflibercept contre 12,1 mois avec le placebo.

Le risque de progresser était réduit de 18%, avec une forte significativité statistique. La survie sans progression était également améliorée avec une médiane de 6,9 mois contre 4,7 mois. **Le risque de progression était réduit de 24%. Le taux de réponse était presque doublé à 19,8% versus 11,1%.** Les analyses de sous-groupe montrent la solidité de l'efficacité, retrouvée sans différence selon l'âge, le sexe, des antécédents d'hypertension, la localisation du cancer.

Un traitement antérieur par le bévécizumab (30% des patients) en première ligne en association à la chimiothérapie, n'affectait pas le profil de sécurité de l'aflibercept, ni les résultats.

Les patients ayant uniquement des métastases hépatiques semblent avoir un bénéfice plus important de l'aflibercept que les patients ayant plusieurs sites métastatiques.

Sanofi et Regeneron ont annoncé que l'aflibercept allait bénéficier d'une procédure d'examen accélérée par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement du cancer colorectal métastatique après un premier traitement par oxaliplatine.

Etude AFFIRM (phase II) : Traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique en association avec un protocole FOLFOX. Les résultats sont attendus fin 2012.

> Dans le cancer de la prostate résistant à la castration

Etude VENICE (phase III) : Traitement de première ligne du cancer de la prostate hormono-résistant, en association avec le docetaxel et la prednisone.

Sanofi et Regeneron ont annoncé, en avril 2012, dans un communiqué l'échec en phase III de Zaltrap®, dans le cancer de la prostate.

Les résultats préliminaires de l'étude VENICE ont montré que le critère principal de l'étude, à savoir l'amélioration de la survie globale, n'avait pas été atteint.

Dans une note publiée le 12 avril, les analystes de Bryan Garnier soulignent qu'il n'y avait que peu d'espoir que l'aflibercept prouve son efficacité dans le cancer de la prostate, après l'échec d'un autre anti-angiogénique, Avastin® (essai GALGB 90401) dans la même situation clinique.

Cabozantinib (XL 184) (Exelixis, Inc) et ses développements cliniques

Le cabozantinib est un inhibiteur orale de tyrosine kinase anti MET et anti VEGFR. De nombreuses études sont en cours.

> Dans le cancer de l'ovaire – Etude de phase II

70 patientes incluses . 31% étaient « platine résistant » soit une rechute dans un intervalle de 6 mois ou moins, 18% « platine réfractaire » et le reste des patientes (51%) étaient sensibles au platine.

Plus de la moitié des patients (57%) avaient reçu deux ou plusieurs lignes de traitements antérieurs avec du platine ou également eu d'autres lignes de traitements antérieurs. Il semble avoir une activité aussi bien chez les patientes platino sensibles (28%) que les platino résistants (22%).

Ce profil d'activité n'a pas été observé avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase et le cabozantinib pourrait être un nouveau traitement intéressant pour le cancer de l'ovaire. Une cohorte d'extension est en cours de recrutement dans cette indication.

Résultats prometteurs de Exelixis « phase 2 dans le cancer de l'ovaire métastatique » *News Medical publication en ligne du 6 juin 2011.*

Actualités

> Dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration – Etude de phase III

151 patients inclus pré traités par docetaxel. **Cette étude montre une diminution des masses tumorales évaluables de plus de 74%, une diminution des douleurs chez 67% des patients, une amélioration spectaculaire des scintigraphies osseuses (76% de réponses partielles).** Une étude de phase III vient de débiter.

Actualités en cancérologie génito-urinaire. N°48-tome 8 -09/2011- Réflexions en médecine oncologique

> Cancer de la thyroïde - étude de phase III positive

Le cabozantinib a presque tripler la survie sans progression dans le cancer de la thyroïde médullaire avancé par rapport à un placebo, selon les résultats de phase III présentés à l'ASCO.

Les cancers médullaires représentent 5 à 8% des cancers de la thyroïde et sont marqués par une augmentation des formes mutées de RET.

L'étude EXAM a comparé le cabozantinib à la dose de 175 mg à un placebo auprès de 330 patients atteints d'un cancer de la thyroïde médullaire localement avancé ou métastatique, non résecable en progression.

La médiane de la survie sans progression a pu être améliorée de 7,2 mois ou multipliée par 2,8 (11,2 mois avec le cabozantinib contre 4 mois avec le placebo).

Le risque de progresser était réduit de 72%. A un an, 47,3% des patients n'avaient pas progressé contre 7,2% avec le placebo.

La société espère déposer une demande d'homologation auprès de la Food and Drug Administration (FDA) américaine avant fin 2012.

D'autres études sont en cours dans le carcinome hépatocellulaire, le cancer bronchique non à petites cellules, le cancer du sein et le mélanome et le glioblastome.

Cancer du pancréas: pas d'intérêt à ajouter le sorafénib NEXAVAR® à la gemcitabine

L'ajout du sorafénib à la gemcitabine n'augmente pas la survie sans progression des patients traités pour un cancer du pancréas localement avancé ou métasta-

tique, dans une étude française présentée aux Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD).

Une étude de phase I avait démontré que son association à la gemcitabine, chimiothérapie de référence dans le cancer du pancréas, était bien tolérée et qu'elle semblait présenter une activité antitumorale.

L'étude de phase III multicentrique BAYPAN, financée par Bayer, a comparé l'association gemcitabine sorafénib à la gemcitabine placebo auprès de patients ayant un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique non encore traité par chimiothérapie.

Entre décembre 2006 et septembre 2009, 104 patients ont été inclus et 102 ont été traités. La médiane de la survie sans progression était de 5,7 mois avec la gemcitabine seule contre 3,8 mois avec l'association, selon les données rapportées par le Dr Marine Gilibert de l'Institut Paoli Calmettes à Marseille et ses collègues dans le résumé de la communication.

La médiane de la survie globale était de 9,2 mois versus 8 mois et les taux de réponses étaient similaires (19% vs 23%).

ATU « de cohorte » pour les spécialités CRIZOTINIB 200 mg et 250 mg, gélule dans le CBNPC

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée le 29 juillet 2011 auprès de l'agence européenne du médicament (EMA).

Indications: **Traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de type adénocarcinome avancé (localement avancé ou métastatique) chez des patients pré-traités présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.**

Les données disponibles en terme d'efficacité portent sur des taux de réponses objectives observés lors de 2 essais cliniques multicentriques à bras unique (études A et B) menés en ouvert sans comparateur. Il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer la survie ou l'effet sur les signes de la maladie ni de données issues d'essai comparatif.

Cancer colorectal: échec de la phase III européenne avec Erbitux® qui évaluait l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie adjuvante

L'étude PETACC-8 coordonnée par la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) et menée à travers toute l'Europe a inclus 2 559 patients dont 1 602 avaient une tumeur sans mutations de KRAS qui ont été randomisés après la chirurgie entre Folfox4 plus le cétuximab pendant six mois ou Folfox4 seul.

L'analyse intermédiaire prévue dans le protocole a évalué le bénéfice quand tous les patients avaient été suivis pendant une durée médiane de 3,3 ans.

Aucune différence de survie sans maladie n'a été trouvée.

Association du panitumumab Vectibix® avec des complications infectieuses de réactions dermatologiques sévères, engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont des cas de fasciite nécrosante.

En accord avec l'EMA et l'ASNM, le laboratoire AMGEN a souhaité communiquer les informations suivantes (5 juillet 2012).

- . Cinq cas de fasciite nécrosante, dont trois d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Vectibix®.
- . L'apparition de complications infectieuses ou inflammatoires (dont la cellulite, la septicémie et la fasciite nécrosante) doit être surveillée chez les patients traités par panitumumab et présentant des réactions dermatologiques sévères ou une aggravation de réactions dermatologiques. Un traitement adapté doit être mis en place rapidement.
- . Il convient de suspendre ou d'arrêter le traitement en cas de toxicité dermatologique accompagnée de complications inflammatoires ou infectieuses sévères ou engageant le pronostic vital.

Compte rendu ASCO 2012

Mélanome

Maladie quasiment orpheline il y a 2 ans, le mélanome métastaté voit sa situation changer de façon spectaculaire. **Deux molécules efficaces l'année dernière, l'ipilimumab et le vémurafénib, trois cette année : dabrafenib, trametinib et l'anti-PD1 dont nous parlerons en pneumologie.**

Le Trametinib (GSK)

On sait que des mutations activatrices de BRAF sont trouvées chez 50 % des patients ayant un mélanome avancé. Par rapport à la chimiothérapie, les inhibiteurs sélectifs de BRAF améliorent la survie mais les réponses sont souvent de courte durée.

Le trametinib, inhibiteur sélectif de MEK1 et MEK2, est une molécule disponible par voie orale. Après des résultats encourageants en phase I et II, il a été testé avec un certain succès dans l'essai METRIC de phase III chez des individus ayant un mélanome métastaté avec mutations de BRAF.

L'essai a comptabilisé 322 patients ayant un mélanome métastaté avec mutations V600E ou V600K de BRAF. De façon randomisée, ces patients ont reçu soit du trametinib per os, soit une chimiothérapie toutes les trois semaines à base soit de dacarbazine soit de paclitaxel. Les patients du groupe chimiothérapie qui avaient de mauvais résultats (progression de la maladie) pouvaient faire l'objet d'un cross over avec le groupe trametinib.

Résultat : la survie sans progression a été de 4,8 mois sous trametinib contre 1,5 mois sous chimiothérapie. La survie globale à six mois a été de 81 % dans le groupe trametinib contre 67 % dans le groupe chimiothérapie (malgré le cross over possible).

Les effets secondaires les plus toxiques sous trametinib ont été : éruption, diarrhée et œdèmes, qui ont été gérés par interruption ou réduction de dose.

Le Dabrafenib (GSK)

250 participants à cette étude BREAK-3 de phase III, dont 187 ont été soignés avec le Dabrafenib, **nouvel anti-BRAF**, 187 patients qui n'avaient pas été traités préalablement et souffraient d'un mélanome inopérable. Le Dabrafenib a montré **une baisse de 70 % du risque de progression du mélanome** chez les participants comparativement à ceux traités avec une chimiothérapie classique (5,1 mois contre 2,7 mois). Les données concernant la survie générale sont en attente. Cette molécule a également été évaluée chez des patients porteurs de métastases cérébrales dans le cas d'une étude de phase II avec des taux de contrôles très importants de la maladie cérébrale.

Plusieurs études de phase III évaluent la combinaison anti-BRAF / anti-MEK

Actualités

Sein

Le T-DM1 (ROCHE)

Il y aura certainement un « avant » et « après » l'étude EMILIA, étude de phase III randomisée comparant le T-DM1 (ROCHE) à l'association capécitabine + lapatinib dans le cancer du sein HER2+ métastatique, chez des patientes ayant déjà été traitées par trastuzumab + taxane.

> **Qu'est ce que le T-DM1? Le Trastuzumab (Herceptin®), pour le T, sur lequel on a greffé un agent cytotoxique, poison du fuseau, dérivé n°1 de la Maytansine, pour le DM1, dont la dci est Trastuzumb emtansine.**

> **Quel est son mécanisme d'action ?**

Il y a 5 étapes.

Les trois premières correspondent au mécanisme d'action du trastuzumab:

- . Fixation du T-DM1 sur les récepteurs HER2 surexprimés.
- . Cette fixation empêche sa dimérisation, essentielle à la transmission du signal intracellulaire de prolifération tumorale, par un autre récepteur HER2.
- . La fixation sur le récepteur entraîne, également, une activation de la réponse immunitaire par la voie de l'ADCC (Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity)

Les deux dernières étapes représentent la nouveauté de ce médicament:

- . **Après fixation sur le récepteur, le T-DM1 est internalisé à l'intérieur de la cellule tumorale et la protéolyse entraîne la libération de l'emtansine.**
- . **Le DM1 exerce son action à l'intérieur de la cellule tumorale en inhibant la polymérisation des microtubules.**

Ainsi, la chimiothérapie n'agit que dans les cellules cancéreuses et pas dans les cellules saines de l'organisme, limitant, ainsi, les effets secondaires.

> **L'étude EMILIA**

Etude de phase III internationale comparant, chez des patientes en rechute et préalablement traitées par trastuzumab et taxane, T-DM1 versus le standard de cette situation, capécitabine-lapatinib. Cette étude avait un double objectif principal de bénéfice en survie globale et en survie sans progression.

Près de 1 000 patientes incluses, bien meilleure tolérance, **taux de réponse plus élevé (43,6 % versus 30,8 % avec une durée de réponse significativement plus longue), bénéfice net en survie sans progression (9,6 mois versus**

6,4 mois) et en survie globale avec une médiane non atteinte (+18,9% à 2 ans !), meilleure qualité de vie.

La seule nuance est l'absence de bénéfice chez les patientes sans métastases viscérales, ou âgées de plus de 65 ans, mais qui ne doit pas occulter l'apport majeur de cette nouvelle molécule. De plus, malgré l'allongement de la durée de réponse, presque toutes les patientes ont progressé à 2 ans, ce qui traduit la mise en place de mécanismes d'échappement.

D'autres études de phase III sont en cours. **L'étude MARIANNE** compare trois schémas (trastuzumab emtansine seul, trastuzumab emtansine plus pertuzumab, et Herceptin® plus chimiothérapie à base de taxane) chez des femmes n'ayant pas encore été traitées pour leur cancer métastatique. Par ailleurs, **l'étude THERESA** compare le trastuzumab emtansine à un traitement laissé à l'appréciation du médecin chez des femmes ayant déjà reçu Herceptin® et le lapatinib.

Poumon

Une nouvelle immunothérapie dirigée contre PD-1

L'anticorps anti-PD-1 développé par BMS semble prometteur dans le traitement du mélanome, des cancers du rein et du poumon, selon des résultats préliminaires présentés au congrès de l'ASCO.

L'anti-PD-1 introduit une nouvelle classe d'immunothérapie, en ciblant une voie de signalisation dans les lymphocytes T appelée PD-1 (programmed death1), qui inhibe la réponse immune de l'organisme face au cancer. En bloquant cette voie, le nouveau composé réactive le système immunitaire pour qu'il lutte contre les cellules cancéreuses.

L'étude de phase I a inclus 296 patients ayant un mélanome, un cancer colorectal, du poumon non à petites cellules (NAPC), de la prostate et du rein ayant progressé malgré les traitements standard (55% des patients avaient eu au moins trois traitements au préalable).

Le traitement, administré à des doses variables en intraveineuse une fois toutes les deux semaines, a été bien toléré avec 14% d'effets secondaires de grade 3-4 (2% de fatigue, aucun rash, 1% de diarrhées, 0,3% de prurit, de nausées et de baisse du taux d'hémoglobine). Seuls 5% des patients ont arrêté leur traitement à cause des effets secondaires. Trois décès liés à une toxicité pulmonaire sont survenus.

Sur 236 patients évaluable pour la réponse (traités pendant au moins six mois), le taux de réponse était de 28% dans le mélanome (26 sur 94), 18% dans le poumon (14/96) et 27% dans le rein (9/33). De plus, des stabilisations pendant au moins 24 semaines ont été respectivement observées pour 6%, 7% et 27%.

Aucune réponse n'a été constatée dans les cancers colorectaux et de la prostate.

Dans le cancer du poumon, la réponse était observée quel que soit le type histologique (épidermoïde ou non épidermoïde).

Une analyse des données pour un sous-groupe de 42 patients montre une corrélation avec l'expression du ligand PD-L1 sur des biopsies faites avant le traitement. Sur 17 patients ayant des tumeurs n'exprimant pas le ligand, aucune réponse n'a été notée mais 36% des tumeurs PD-L1+ (9 sur 25) ont eu une réponse objective.

Le composé BMS-936558 peut être administré sans danger chez des patients ambulatoires très lourdement prétraités avec un bénéfice clinique durable dans le CBNPC, le mélanome et le cancer du rein.

Des études de phase II et III sont prévues pour poursuivre l'évaluation de ce nouveau médicament, notamment en première ligne. De plus, BMS a commencé un essai associant l'anti-PD-1 à l'ipilimumab.

Prostate

Abiraterone ZYTIGA®

L'étude COU-AA-302 chez les patients chimio-naïfs.

Dans cette vaste étude internationale (12 pays) et multicentrique (151 centres), 1 088 patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et non pré-traités, ont été randomisés entre deux modalités de traitement : abiraterone et prednisone ou placebo et prednisone. Les objectifs principaux de l'étude étaient la survie sans progression de la maladie et la survie globale.

Les résultats montrent un bénéfice significatif de l'abiraterone sur tous les objectifs de l'étude. La survie sans progression est augmentée de 57% avec l'abiraterone et la survie globale est augmentée de 25%.

Après analyse des résultats intermédiaires, les patients du bras placebo-prednisone vont pouvoir bénéficier de l'abiraterone.

Cette étude devrait aboutir à généraliser l'association abiraterone-prednisone comme nouveau standard, en première ligne de traitement, chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à l'hormonothérapie conventionnelle.

Hormonothérapie intermittente ou continue ?

Etude SWOG-9346

Dans cette étude, tous les hommes atteints ont reçu une hormonothérapie au départ durant 7 mois. 1 535 des participants ont vu leur taux de PSA chuter à 4 ng / ml ou moins à la fin de ces 7 mois puis ont été assignés au hasard soit à l'arrêt du traitement (groupe traitement intermittent) soit à un traitement continu (groupe de thérapie continue). Les participants du groupe traitement intermittent ont eu une suspension de traitement jusqu'à retour de leur taux de PSA à un niveau prédéterminé, moment de reprise du traitement pour un nouveau cycle de 7 mois et ainsi de suite.

Les résultats de cette étude démontrent que la privation androgénique intermittente n'est pas aussi efficace que l'hormonothérapie continue pour la survie des patients.

• La thérapie continue entraîne un temps de survie globale moyen de 5,8 ans à partir du moment du départ de l'étude, avec pour 29% des participants, un temps de survie d'au moins 10 ans.

• Le traitement intermittent entraîne un temps de survie globale moyen de 5,1 ans, avec, pour 23% des participants, un temps de survie d'au moins 10 ans.

• **Les hommes avec une forme moins invasive du cancer (hors ganglions lymphatiques ou os de la colonne vertébrale et du bassin) bénéficient au maximum du traitement en continu (7,1 ans vs 5,2 ans avec traitement intermittent), tandis que les hommes avec une forme extensive de la maladie ont un temps de survie quasi-similaire avec les 2 formes d'hormonothérapie (4,4 ans avec thérapie continue vs 5 ans avec thérapie intermittente).**

Le traitement continu doit donc être le standard.

Digestif

Bevacizumab AVASTIN®

> **Essai TML : Maintenir la pression anti-VEGF en deuxième ligne d'un cancer colorectal métastatique augmente la survie globale.**

Comme des études précliniques et observationnelles ont conduit à l'hypothèse qu'une inhibition continue du VEGF par le bévacizumab pouvait augmenter le bénéfice clinique dans le cancer colorectal métastatique, une étude a été menée pour évaluer l'intérêt de l'administrer en deuxième ligne à des patients qui en avaient déjà eu en première ligne.

Initié par l'intergroupe allemand AIO, l'essai TML a randomisé en Europe 820 patients traités pour un cancer colorectal inopérable métastatique par une chimiothérapie de première ligne (à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine) et le bévacizumab.

Actualités

L'étude a atteint son objectif avec une amélioration statistiquement significative de la survie globale. La médiane était de 11,2 mois avec l'anti-VEGF contre 9,8 mois sans. Le risque de décès était réduit de 19%.

La survie sans progression était aussi allongée avec une médiane de 5,7 mois versus 4,1 mois. Le risque de progresser était diminué de 32%. Le fait de continuer le bévacizumab n'a pas augmenté la toxicité de la chimiothérapie.

Cette étude, qui est la première à évaluer de manière prospective l'impact de la poursuite de l'anti-angiogénique après progression, confirme ce qui était suspecté. Elle propose une nouvelle option de traitement de seconde ligne pour les patients qui ont reçu du bévacizumab en première ligne tout en maintenant un profil de sécurité acceptable.

> Etude DREAM ou la question du traitement de maintenance dans le cancer colorectal par bévacizumab et erlotinib.

Cette étude a comparé deux traitements d'entretien: bevacizumab seul ou associé à l'erlotinib. **L'objectif principal de l'étude était de démontrer un allongement de la survie sans progression en maintenance avec l'association bévacizumab-erlotinib.**

Elle a été conduite par le GERCOR et a inclus 700 patients ayant un cancer colorectal non résecable non encore traité. Après un traitement par le bévacizumab et une chimiothérapie de Folfox, Folfiri ou Xelox, les patients sans progression (63,7%) ont été randomisés entre le bévacizumab seul toutes les trois semaines ou son association à l'erlotinib.

Avec un suivi médian de 31 mois, la médiane de survie sans progression était de 4,6 mois avec le bévacizumab et 5,8 mois avec l'association. La différence était significative et le risque de progresser était diminué de 27% avec l'association. La médiane de la survie sans progression depuis l'inclusion était de 9,2 mois vs 10,2 mois.

Les différences en toxicité étaient des diarrhées de grade 3-4 plus fréquentes avec l'association (9% vs <1%) et des toxicités cutanées de grade 3 (19% vs 0%).

Les données de survie globale ne sont pas encore disponibles par manque de recul.

L'étude est donc positive pour son objectif principal, ce qui relance la question de l'association de thérapies

ciblées dirigées contre la voie du VEGF et de l'EGFR. Il faudra néanmoins attendre les analyses complémentaires, notamment sur le statut KRAS, pour chercher à déterminer si un groupe de patients est plus à même de bénéficier de l'association bévacizumab-erlotinib.

Régorafénib (Bayer)

> Etude CORRECT: patients atteints de cancer colorectal métastatique et multi-traités.

Le régorafénib est un nouvel anti-angiogénique qui se différencie du bevacizumab par :

- . Ses cibles moléculaires et voies de signalisation (il agit sur VEGR, PDGF-R, Ret, Raf et Kit)**
- . Son mécanisme d'action (ITK) et son mode d'administration (voie orale).**

A ce jour, il n'y a pas de traitement standard chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique en échec thérapeutique après 5FU, oxaliplatine, irinotecan, bevacizumab et anti-EGF-R.

L'étude CORRECT est une étude de phase III randomisée qui a comparé le régorafénib au placebo chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (indice de performance 0 ou 1) dont la maladie a progressé après un traitement standard.

60% des patients avaient reçu plus de 3 lignes thérapeutiques. 54% des patients étaient KRAS mutés dans le bras regorafenib contre 62% dans le bras placebo.

Le bénéfice observé en survie globale est statistiquement significatif avec une réduction de décès de 23% de même que la survie sans progression.

Seule une partie des patients semble sensible au traitement et l'analyse biologique en cours permettra d'identifier un ou plusieurs facteurs prédictifs d'efficacité.

> Etude GRID : patients atteints de GIST avancée et traités par imatinib et sunitinib.

L'étude GRID est une étude de phase III qui a comparé le regorafenib au placebo chez des patients avec GIST avancée, en 3^{ème} ligne après échec avec de l'imatinib et du sunitinib.

Amélioration significative de la SSP (4.8 versus 0.9 mois), critère principal de l'essai. Une amélioration de la SG n'a pu être mise en évidence, du fait du cross over à la progression qui a concerné 85% des patients sous placebo. Le traitement était bien toléré: seuls 8 patients ont arrêté leur traitement pour intolérance. **Le regorafenib s'inscrit comme une nouvelle ligne de traitement dans les GIST métastatiques ou non résecables déjà traitées par imatinib et sunitinib, avec un bénéfice important en 3^{ème} ligne.**

Masitinib (AB Science): un nouveau venu dans les GIST

Le traitement de 1^{ère} ligne de référence dans les GIST est l'imatinib GLIVEC®. En cas de progression (1/3 des patients restent contrôlés à 3 ans), seul le sunitinib SUTENT® peut être prescrit.

Le Masitinib est un ITK actif sur les formes sauvages mais aussi les formes mutées de Kit et PDGF-R.

Une étude de phase II a comparé chez 44 patients atteints de GIST résistante à l'imatinib, le masitinib au sunitinib. La SSP était identique dans les 2 groupes.

Après 18 mois, 79% des patients étaient en vie dans le groupe masitinib / 20% dans le groupe sunitinib et avec un recul de deux ans, le taux de survie s'établit à 54 % dans le groupe masitinib, alors qu'il est nul dans le groupe sunitinib. L'étude a aussi démontré que le masitinib était significativement mieux toléré que le Sutent®. Les résultats sont encourageants mais doivent être confirmés dans une phase III qui débute, en raison du faible nombre de patients et du recul limité.

Une étude de phase III est également en cours chez les patients souffrants de formes progressives de sclérose en plaques.

Ovaire

Bevacizumab AVASTIN®

Etude AURELIA : doublement de la survie sans progression en associant la chimiothérapie au bevacizumab dans les cancers de l'ovaire résistant au platine.

Cette étude a comparé le bevacizumab versus bevacizumab + chimiothérapie chez des patientes considérées comme résistantes au platine c'est-à-dire présentant un intervalle libre de moins de 6 mois. Trois traitements cytotoxiques possibles : le paclitaxel hebdomadaire, le topotecan ou la doxorubicine iposomale pégylée associé ou non au bevacizumab.

Le critère principal était la survie sans progression. 40% des patientes recevaient leur 3^{ème} ligne de chimiothérapie et moins de 10% avaient déjà reçu un traitement anti-angiogénique.

Un doublement du temps sans progression (6.7 / 3.4 mois) soit une réduction de 52% du risque de récurrence dans tous les sous-groupes de la population étudiée. Les données sur la survie globale ne sont pas matures.

La tolérance était bonne et correspondait à celle attendue: plus de syndrome main-pied et de neuropathies périphérique sous bevacizumab et moins de nausées, vomissements, fatigue et dyspnée sous bevacizumab + chimiothérapie que chez les patientes traitées par chimiothérapie seule.

Ces résultats couplés à ceux des autres études (GOG-0218 et ICON 7 en 1^{ère} ligne, OCEANS en cas de récurrence de cancers sensible aux sels de platine) montre que le bevacizumab est incontournable dans les cancers de l'ovaire, associé à la chimiothérapie.

Leucémie

Un mot d'hématologie car après le T-DM1, l'Antibody Drug Conjugates (ADC), un nouveau concept: un anticorps « double cible »

Le Blinatumumab ou BiTE AMGEN

L'anticorps appartient à une classe appelée anticorps BiTE (Bispecific T-cell Engaged). Il est dit bispécifique, car il se fixe sur un antigène de la cellule cancéreuse et sur un lymphocyte T, permettant la lyse des cellules malignes.

Le blinatumumab est dirigé à la fois contre l'antigène CD3 des lymphocytes T et contre l'antigène CD19 à la surface des cellules cancéreuses.

De premiers résultats positifs ont été publiés en 2008 dans le lymphome folliculaire, le lymphome du manteau et la leucémie lymphoïde chronique. Dans l'étude de phase II exploratoire (36 patients), présentée à l'ASCO, il était évalué dans la LAL en rechute ou réfractaire, une situation clinique pour laquelle il existe peu d'options. Les patients ont une survie de 4 à 6 mois après la rechute.

Le traitement a été bien toléré avec comme effets secondaires les plus fréquents de la fièvre (70%, mais seulement 4% de grade 3 et plus), des maux de tête (39%). Ces effets secondaires étaient réversibles. Un syndrome de libération de cytokines a été observé pour les premiers patients mais il a pu être prévenu ensuite par l'administration concomitante de stéroïdes (dexaméthasone). Aucun effet secondaire de grade 4 n'a été observé.

Le taux de réponse était très élevé après deux cycles de traitement. Le taux de réponse hématologique et moléculaire complète ou partielle était de 72%.

Tous sauf deux ont eu une rémission moléculaire. La durée médiane de la réponse hématologique complète était 8,9 mois et la survie est d'au moins 9 mois. Le blinatumumab est maintenant évalué dans une nouvelle étude de phase II pour confirmer ces résultats.

Epidémiologie

Le cancer du poumon est, en France, la première cause de mortalité par cancer et se place au quatrième rang des cancers incidents, après ceux de la prostate, du sein et du côlon-rectum.

37 000 nouveaux cas estimés en 2010 (contre 34 185 en 2009), 27 000 chez l'homme et 10 000 chez la femme, représentant 10% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer. **28 700 décès attendus en 2010 soit 20% de l'ensemble des décès par cancer contre 18.3% en 2009.**

Alors que l'incidence et la mortalité diminuent chez l'homme, elles augmentent chez la femme, chez laquelle l'incidence a triplé en 20 ans. Malgré tout, il s'agit encore d'une maladie masculine que ce soit pour l'incidence et la mortalité mais on observe, en raison de l'introduction du tabagisme dans les générations féminines plus jeunes, une augmentation du risque de survenue d'un cancer du poumon.

L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans.

Le tabac est responsable de 90% des cancers du poumon. Puis à côté du tabagisme, les expositions professionnelles aux substances cancérigènes.

Du fait d'une évolution longtemps asymptomatique, 50 à 60% des patients présentent un cancer localement avancé ou métastatique au diagnostic, ce qui impacte fortement la survie de ces patients.

Le cancer du poumon est classé par l'INCA, avec les tumeurs du foie, du pancréas, de l'œsophage et du système nerveux central, parmi les cancers de mauvais pronostic, pour lesquels la survie à 5 ans est inférieure ou égale à 20%. Les dix dernières années ont été marquées par une accélération de la compréhension de cette pathologie au niveau de la biologie moléculaire, amenant à des modifications considérables de prise en charge de certains patients avec l'avènement de traitements ciblant des anomalies moléculaires responsables de l'oncogenèse.

Nous allons voir les classifications histologiques et moléculaires, les biomarqueurs, les traitements actuels et en développement et nous finirons par les dernières publications.

La classification histologique

Il n'existe pas de cancer bronchique mais « des » cancers bronchiques avec des sous groupes histologiques et moléculaires ayant une signification pronostique et prédictive.

Sur le plan histologique, les quatre types de cancers pulmonaires proposés par l'OMS et l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) sont:

- les carcinomes bronchiques à petites cellules (environ 20% des cancers pulmonaires) qui se développent aux dépens des cellules du système neuroendocrine associé aux muqueuses et,**
- les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (80% des cancers bronchiques), qui se développent aux dépens de l'épithélium de revêtement des bronches, des glandes bronchiques et des cellules bronchio-alvéolaires. Les CBNPC se divisent à leur tour en 3 grands types histologiques: les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules.**

En 2011, sous l'égide de l'IASLC, l'ATS (American Thoracic Society) et l'ERS (European Respiratory Society), une nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires, qui représentent environ 50% des cancers pulmonaires en Europe, a été initiée: elle redéfinit les entités adénocarcinomes in situ (ex bronchiolo-alvéolaires, le terme disparaissant) et l'adénocarcinome à invasion minimale (moins de 5mm), dont le pronostic rejoint celui de l'adénocarcinome in situ.

L'adénocarcinome bronchique représente environ 40% de l'ensemble des CBNPC. Jusqu'à présent, cette forme de cancer bronchique était **le plus souvent observée chez les non-fumeurs et les femmes. Aujourd'hui, les fumeurs sont de plus en plus souvent atteints par cette forme de cancer bronchique.** Selon les dernières observations épidémiologiques, cette augmentation serait en lien avec une amélioration de leur détection et des habitudes tabagiques en évolution. Notamment à cause des cigarettes lights sur lesquelles les fumeurs « tirent » plus fortement. Elles engendrent des lésions différentes de celles observées jusqu'à présent, situées plutôt en périphérie du poumon.

Le carcinome épidermoïde représente environ 40% de l'ensemble des CBNPC. Il se développe habituellement dans les grosses bronches situées dans la partie centrale du poumon. **Le carcinome épidermoïde est fortement lié au tabac.**

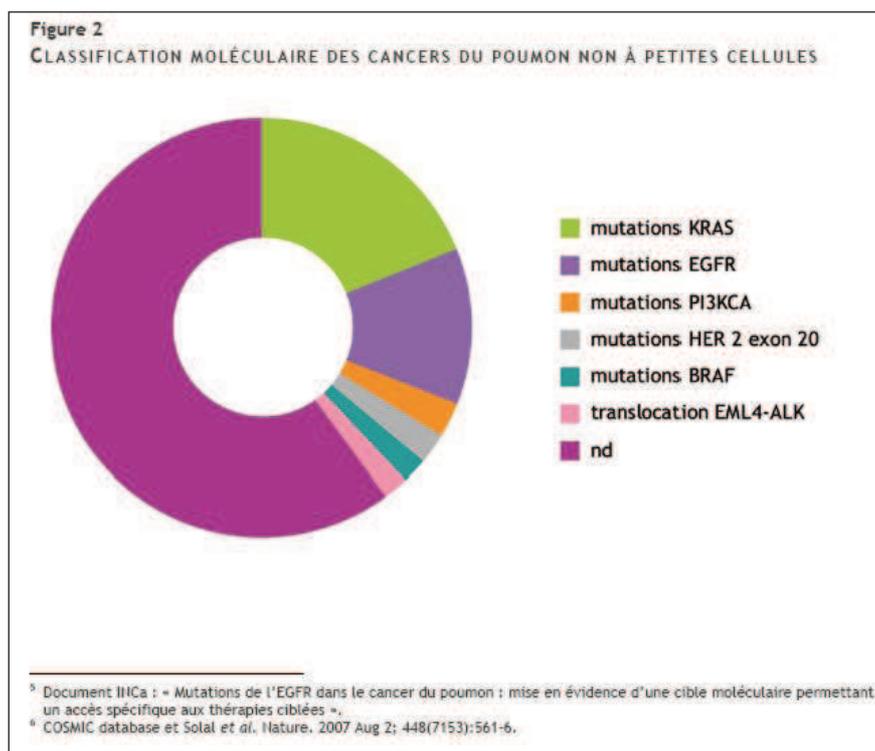
La majorité des études testant la valeur pronostique du type histologique dans les CBNPC avancés, montrent que **les carcinomes épidermoïdes ont le plus souvent un pronostic plus défavorable que les adénocarcinomes ou les carcinomes non épidermoïdes.**

Le carcinome à grandes cellules représente quant à lui environ 20% des CBNPC. 90% d'entre eux seraient liés au tabac. Il peut être situé n'importe où dans les poumons. Il se distingue des autres formes notamment par son caractère indifférencié. La croissance (temps de doublement des cellules tumorales) des carcinomes à grandes cellules est plus rapide que pour les autres formes de CBNPC.

L'influence pronostique et prédictive du type histologique constitue une première approche d'individualisation thérapeutique en pratique clinique.

La classification moléculaire

L'oncogénèse du cancer bronchique est de mieux en mieux connue. Concernant la recherche des bio-marqueurs dans les adénocarcinomes bronchiques, L'INCA a élaboré de nouvelles recommandations, entrées en vigueur en janvier 2011: **il est recommandé de rechercher l'existence des mutations activatrices de l'EGFR, des mutations des gènes KRAS, BRAF, HER2, PI3KCA et de la translocation EML4-ALK.**



Mutations de l'EGFR

Deux types de mutation (exon 19 et 21) représentent 85 à 90% des mutations décrites et sont corrélés à la sensibilité des cellules tumorales mutées aux inhibiteurs de Tyrosine Kinase anti-EGFR (ITK).

La fréquence de ces mutations semble plus importante chez les femmes, en l'absence de tabagisme pour les adénocarcinomes et chez les patients d'origine asiatique.

La probabilité d'une réponse aux ITK, en présence d'une mutation, est de l'ordre de 70 à 80%.

Cependant 10% des patients dont la tumeur n'exprime pas de mutations, sont répondeurs.

Celles-ci ne constituent donc pas un déterminant unique de la réponse aux ITK.

Mutations K-ras

La présence d'une mutation K-ras, souvent associée au tabagisme, constitue un facteur de résistance primaire aux ITK anti-EGFR.

La valeur pronostic défavorable de la présence de mutations K-ras a été établie pour les CBNPC opérés et avancés.

Translocation EML4-ALK

Des inversions chromosomiques se produisent dans 4 à 5% des cancers bronchiques et aboutissent à la formation d'un gène de fusion entre le domaine actif de la kinase ALK1 et EML4, ce qui entraîne une activation de la kinase ALK, qui joue un rôle dans la prolifération cellulaire et dans l'inhibition de l'apoptose.

Cette anomalie est le plus souvent rapportée dans les adénocarcinomes bronchiques chez les patients non fumeurs ou anciens fumeurs. Le crizotinib, inhibiteur de c-Met, est actuellement sous ATU.

Au-delà de ces voies, d'autres anomalies moléculaires sont probablement à l'origine de mécanismes d'addiction oncogénique et constituent des cibles pour une inhibition spécifique: mutations de HER2, BRAF, PI3K-AKT et sont en cours d'exploration.

Zoom

Autres facteurs biologiques ou biomarqueurs dans les CBNCP

Dans le CBNCP, plusieurs étapes sont nécessaires pour parvenir à un traitement personnalisé, qui tiennent compte:

- . De la clinique (âge, sexe, PS....)
- . De l'anatomopathologie (adénocarcinome, carcinomes épidermoïdes....)
- . Des biomarqueurs pronostiques et prédictifs de l'effet d'une thérapeutique.

La valeur prédictive d'un biomarqueur est souvent confondue ou intriquée avec sa valeur pronostique.

Nous avons vu certains facteurs prédictifs validés et associés à l'efficacité d'une thérapeutique donnée (EGFR, ALK..), voyons les autres facteurs prédictifs et pronostiques.

Un facteur pronostique est une caractéristique de patient ou de la tumeur prédisant le devenir du patient (survie) indépendamment du traitement.

Un facteur prédictif est un facteur clinique ou biologique associé à l'efficacité d'un traitement donné; il définit l'effet du traitement sur la tumeur.

La détermination de la signification prédictive ou pronostic d'un marqueur nécessite des validations prospectives, limitant aujourd'hui l'utilisation de ces marqueurs en routine.

> L'ERRC1

L'ERRC1 est une enzyme appartenant à l'un des systèmes de réparation de l'ADN appelé NER (nucleotide excision repair).

Un taux élevé de ERCC1 a une valeur prédictive de résistance au cisplatine mais également une valeur pronostique favorable chez les patients dans les stades précoces.

Ainsi, l'absence d'expression d'ERCC1 par la tumeur, en immunohistochimie, constitue à la fois un facteur pronostic défavorable après chirurgie et à la fois un facteur fortement prédictif du bénéfice d'une chimiothérapie à base de platine.

> La sous unité M1 de la RR (RRM1)

La ribonucléotide réductase (RR) joue un rôle essentiel dans la synthèse des nucléotides responsables du remplacement du brin d'ADN manquant après excision des adduits formés par les sels de platine.

La sous unité M1 intervient dans le métabolisme cellulaire de la gemcitabine.

Dans le cadre des CBNCP avancés, la surexpression de RRM1 est associée à une résistance aux schémas comportant de la gemcitabine et un sel de platine, mais non quand le sel de platine est combiné à une autre molécule.

Le pronostic des patients opérés (en l'absence de tout traitement adjuvant) paraît meilleur lorsqu'il existe une forte expression conjointe d'ERRC1 et de RRM1.

> La β -tubuline III

Elle intervient dans la dynamique des microtubules lors de la formation du fuseau mitotique et est la cible cellulaire des taxanes et des vinca-alcaloïdes.

Deux études, dans les stades avancés, ont permis d'établir une corrélation entre un faible taux de β -tubuline III et une meilleure survie sans progression ou survie chez les patients traités par l'association cisplatine/vinorelbine ainsi qu'une meilleure réponse à un schéma cisplatine/paclitaxel.

Mais dans les stades précoces, l'analyse de la valeur prédictive de la β -tubuline III suggère que seuls les patients dont la tumeur exprime fortement la β -tubuline III, semble tirer un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante.

Ces résultats contradictoires demandent une validation prospective.

> BRCA1 (Breast cancer 1)

BRCA1 est l'un des composants de système de réparation de l'ADN et serait l'un des déterminants de la réponse à plusieurs agents cytotoxiques: l'expression de l'ARNm de BRCA1 paraît corrélée à celle d'ERRC1 et de RRM1.

Les tumeurs exprimant fortement BRCA1 seraient résistantes à la chimiothérapie fondée sur le cisplatine mais sensibles en revanche aux taxanes, notamment au docetaxel.

> **Statut des autres oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs**

L'impact pronostic ou prédictif des altérations moléculaires survenant sur des oncogènes ou gènes suppresseurs a été étudié dans des études de petites tailles qui ne permettent pas de conclure à la valeur pronostic de ces marqueurs.

Le gène de la p53

Il code pour un facteur de transcription ayant un rôle dans l'apoptose, la réparation de l'ADN et l'angiogenèse. Les mutations ou délétions du gène s'observent dans presque 50% des CBNPC. **Les travaux suggèrent une conservation de l'activité des chimiothérapie ciblant les microtubules (vinorelbine, taxanes) mais une résistance aux alkylants et au platine en cas de mutation.**

La p27/kip1

C'est un gène régulateur du cycle cellulaire. Environ, 80% des CBNPC ont une réduction de la p27 **qui serait corollée à un pronostic défavorable des CBNPC opérés. Parallèlement, l'expression de la p27 serait synonyme de résistance de novo au platine.**

L'utilisation de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de l'effet thérapeutique constitue une voie de progrès considérable dans les cancers bronchiques.

Les avancées dans la connaissance des mécanismes moléculaires et génétiques impliqués dans la carcinogenèse broncho-pulmonaire vont permettre le développement de nouveaux biomarqueurs.

Mais l'étape de validation prospective est souvent complexe et il faudra encore un certain temps pour que l'ensemble des biomarqueurs soient utilisés en pratique clinique.

Passons maintenant au traitement du cancer bronchique.

Traitement des CBPC

Le CBPC se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques :

- . C'est une tumeur d'origine neuro-endocrine.
- . Le temps de doublement est extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours.
- . Un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine, rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale.
- . Une très grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie.
- . Une forte probabilité de rechute.

Ce sont ces caractéristiques qui font l'originalité de ces cancers et les classent à part parmi les autres cancers bronchiques.

La particularité essentielle du CBPC est sa vitesse d'évolution marquée par des temps de doublement tumoral (extrêmement courts de l'ordre de 1 à 2 mois. Au niveau évolutif ce type de cancer se situe entre les leucémies et les tumeurs solides (cancer du sein, digestif, CBNPC...etc).

Par conséquent, étant donné le caractère « leucémoïde » des CBPC, la chirurgie n'a pas de place dans le traitement de ces tumeurs.

Trois notions :

- . **La chimiothérapie est la base du traitement de tous les CBPC.**
- . **La poly-chimiothérapie est supérieure en terme de survie que la mono-chimiothérapie.**
- . **L'association radiothérapie-chimiothérapie est supérieure à chacun de ces traitements utilisés seuls.**

Deux situations différentes : cancer localisé ou disséminé.

> **CBPC localisé**

Le traitement comportera une association de chimiothérapie pour lutter contre la tumeur primitive et d'éventuelles micrométastases et une radiothérapie pour augmenter le contrôle local.

La chimiothérapie sera à base de sel de platine et d'étoposide (4 à 6 cycles). La radiothérapie sera concomitante ou séquentielle (sujet âgé ou PS>2).

L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) consiste à irradier le cerveau (18 à 24 Gy) des patients atteints de CBPC localisé au thorax qui ont eu une réponse complète sous traitement. Cette stratégie augmente la survie sans métastase cérébrale des patients mais également la survie globale bien que de façon très modeste.

> **CBPC disséminé**

La poly-chimiothérapie est la pierre angulaire du traitement.

La chimiothérapie de première ligne « standard » : Cisplatine et Etoposide.

« L'option PCDE » : Cisplatine, Etoposide Cyclophosphamide et Epirubicine peut être proposée aux patients avec un performans status 0 ou 1.

En cas de contre-indication au Cisplatine, de sujet âgé ou fragile (PS>2), le cisplatine sera remplacé par le carboplatine.

L'IPC est controversée mais parfois réalisée chez les patients métastatiques en rémission complète.

Zoom

Les patients qui rechutent pourront bénéficier d'une deuxième ligne de chimiothérapie qui sera fonction de leur état, de leur réponse à la première ligne de chimiothérapie et de leurs comorbidités associées. Chez les patients « sensibles et hautement sensibles » (rechute entre 3 et 6 mois ou supérieure à 6 mois), le même protocole sera repris. Chez les patients résistants (moins de 3 mois), le topotecan est la seule molécule à avoir l'AMM. En cas de patients réfractaires (progression sous traitement), il n'y a pas de traitement « standard ».

Conclusion

La durée médiane de survie spontanée des patients non traités à partir du diagnostic est très courte de l'ordre 4 à 6 semaines. L'apparition des traitements cytotoxiques a permis d'allonger de façon substantielle cette durée de survie. En effet ces tumeurs sont extrêmement sensibles à la chimiothérapie et la quasi-totalité répondent de façon souvent spectaculaire à la chimiothérapie.

C'est même un élément diagnostic et en cas de non-réponse, il convient de faire relire les lames histologiques par l'anatomopathologiste. Malheureusement les différentes poly-chimiothérapies sélectionnent avec le temps des clones résistants, rendant quasi inéluctable la récurrence tumorale.

Les chiffres restent donc mauvais puisque les cas de rémission à long terme (5 ans) y sont très rares, moins de 15% pour les CBPC localisés et nul en cas de CBPC métastatiques. La durée actuelle médiane de survie est de 9 mois en cas de CBPC disséminé et de 16 à 18 mois en cas de CPC localisé.

Traitement des CBNPC

1 – Les différentes armes thérapeutiques

Il y a globalement quatre armes thérapeutiques spécifiques pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées réservées aux stades localement avancés ou métastatiques.

> La chirurgie

C'est le traitement de référence des CBNPC précoces. La chirurgie peut être de trois types : lobectomie, voire bilobectomie, pneumonectomie ou «Wedge resection» (résection atypique péri-tumorale réalisée quand l'état respiratoire est limite). Dans tous les cas la chirurgie doit comprendre un curage ganglionnaire.

La chirurgie ne doit être envisagée que dans un but curateur, d'où une extrême rigueur dans les indications car les complications sont importantes. En fait, seul un patient sur quatre sera opéré.

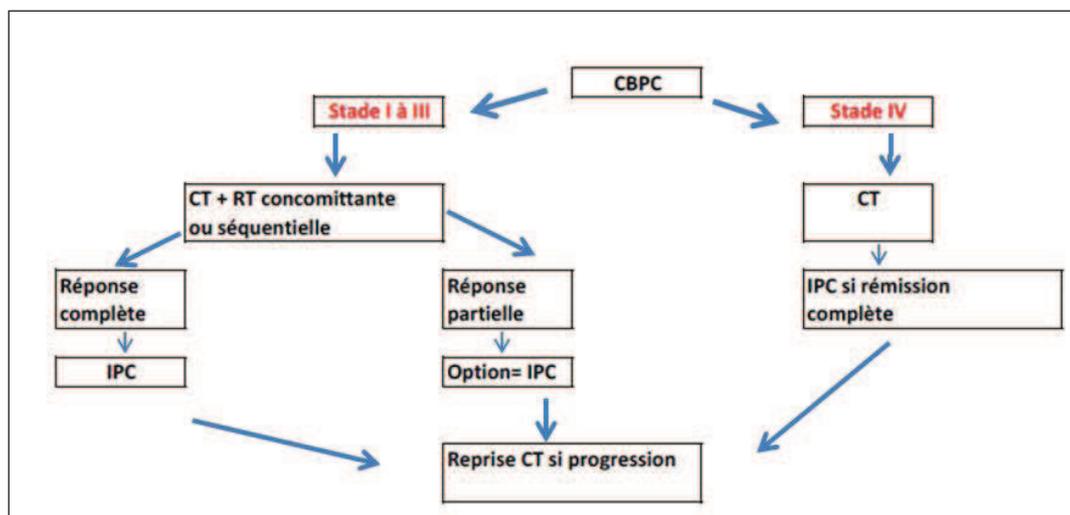
> La radiothérapie

De nouvelles modalités de radiothérapie se sont développées comportant notamment : la radiothérapie hyperfractionnée c'est-à-dire avec plusieurs séances par jour avec une dose moindre à chaque séance, la radiothérapie conformationnelle (en trois dimensions), la radiothérapie en association, concomitante, à la chimiothérapie.

> La chimiothérapie

Elle est de nécessité dans les formes métastasées pour son

action sur les symptômes et sur la survie (quelques mois). Dans les formes localisées opérables d'emblée son utilité n'est pas démontrée. Par contre elle est utile en association avec la radiothérapie dans les formes inopérables d'emblée.



Arbre décisionnel des CBNPC

Certaines de ces formes peuvent d'ailleurs devenir opérables secondairement.

Le schéma le plus utilisé est à base de platine associé à une des molécules suivantes: docetaxel, paclitaxel, pémétréxed, gemcitabine ou la vinorelbine.

> Les thérapies ciblées

Trois molécules sont indiquées dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques: erlotinib, gefitinib et le bevacizumab.

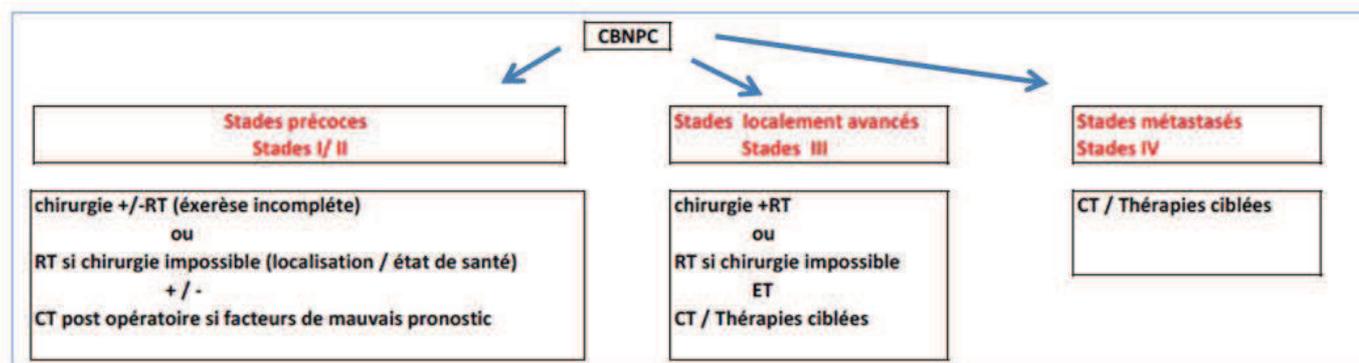
Avant de rentrer plus en détail dans les différents traitements, voyons quelles sont les molécules ayant l'AMM dans le CBNPC.

AMM des différentes molécules selon l'histologie et les bio-marqueurs

MOLECULES	AMM "large"	AMM/ anapath	AMM / Biologie	Remarques
Sels de platine				
Vinorelbine				
Paclitaxel				intérêt dans les adénocarcinomes in situ
Docetaxel				
Gemcitabine				intérêt dans les carcinomes épidermoïdes
pémétréxed				AMM: CBNP non épidermoïde 1ere, 2ème ligne et maintenance
Bevacizumab				AMM: CBNP non épidermoïde 1ere ligne associé à un sel de platine
Erlotinib				AMM: réservé au 1ere ligne si EGFR muté - pas de restriction pour 2ème, 3ème ligne + maintenance
Gefitinib				AMM: réservé au 1ere ligne si EGFR muté
Crizotinib				ATU: Réservé aux translocations EML4-ALK en 1ere, 2ème et 3ème ligne

*Erlotinib non remboursé dans le traitement de maintenance

2 - Arbre décisionnel en fonction des différents stades



3 - Les différentes possibilités de traitement des stades avancés ou métastasés

> La première ligne

□ Chimiothérapie / thérapie ciblée

Le traitement du CBNPC se trouve à un moment charnière. D'un traitement standardisé au début des années 2000, comportant un des quatre couplets associant sel de platine et molécules de 3^{ème} génération, globalement équivalents avec une médiane de survie aux alentours de 8 mois, on s'oriente vers un traitement de plus en plus personnalisé tenant compte du type histologique et des bio-marqueurs. Les traitements ciblés sont associés à une meilleure survie sans progression (étude OPTIMAL / erlotinib; étude

WJTOG3405 / géfitinib) si le patient est sélectionné.

L'étude TORCH (Tarceva OR CHemotherapy) de phase III a comparé une stratégie «standard» de chimiothérapie à base de cisplatine-gemcitabine jusqu'à 6 cures suivie d'erlotinib à la progression avec une stratégie inverse (erlotinib suivi lors de la progression de la même chimiothérapie cisplatine-gemcitabine).

Les patients (900) présentaient un CBNPC stade 4 avec un performance status de 0 ou 1. Ils n'étaient pas sélectionnés sur la présence d'une mutation de l'EGFR ou sur des caractéristiques cliniques (adénocarcinome, femme, non-fumeur). L'essai a été arrêté à la suite de la première analyse intermédiaire programmée après 340 décès.

Zoom

La médiane de survie était de 7,7 mois dans le bras erlotinib en première ligne versus 10,9 mois dans le bras chimiothérapie. Il en était de même pour la survie sans progression (3,3 mois versus 5,7 mois).

En analyse de sous groupes, la chimiothérapie première était meilleure dans tous les sous groupes : sexe, histologie, statut fumeur ou non.

Ces résultats s'expliquent par la progression tumorale supérieure dans le bras erlotinib et le faible taux de chimiothérapie de «deuxième» ligne par cisplatine (moins de 50%), compte tenu de la dégradation de l'état général du patient.

L'essai TAILOR présenté à l'ASCO 2012, comparant erlotinib au docetaxel en 2^{ème} ligne chez des patients atteints de CBNPC avec EGF-R sauvage, va dans ce sens: gain de 12% sur la SSP pour le docetaxel, meilleur taux de réponse et contrôle de la maladie dans tous les sous groupes.

Ces études démontrent clairement que, lorsqu'il n'y a aucune mutation de l'EGFR ou quand celle-ci n'est pas disponible, il est délétère pour le patient de commencer par des inhibiteurs de Tyrosine Kinases (ITK), même s'il existe des arguments cliniques en faveur d'une mutation (sexe, statut non-fumeur, adénocarcinome) et même s'il est prévu une thérapeutique de deuxième ligne.

La détection du statut mutationnel EGFR est une étape fondamentale mais cette stratégie implique de disposer d'une quantité de tissu tumoral suffisante pour les recherches moléculaires, ce qui n'est pas toujours le cas.

Un patient qui a eu une chimiothérapie en 1^{ère} ligne, ne recevra pas forcément une thérapie ciblée, traitement le plus efficace, en 2^{ème} ligne. Inversement, avec une thérapie ciblée en 1^{ère} ligne, la progression est souvent longue à affirmer et la décision de la seconde ligne est souvent tardive et l'état général du patient ne permet pas toujours l'administration d'une chimiothérapie.

Le bon profil de tolérance, la facilité d'administration et la meilleure survie dans le groupe traité par inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK) plaident en faveur d'une thérapie ciblée en 1^{ère} ligne. Mais cela ne tient pas compte de la possibilité d'associer le bevacizumab à la chimiothérapie ni des traitements de maintenance par chimiothérapie ou ITK.

De plus, les données des essais avec erlotinib chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation de l'EGFR, indiquent des SSP comparables en 1^{ère} et 2^{ème} ligne

(environ 14 mois). La même tendance est observée avec le crizotinib en cas de translocation d'EML4-ALK : les taux de réponse sont similaires (50 à 60%) quelle que soit la ligne de traitement. L'efficacité serait donc la même quelle que soit la ligne?

Il est difficile, dans ce contexte, de définir quel schéma proposer au patient: est il préférable de commencer par une chimiothérapie et de réserver la thérapie ciblée, souvent mieux tolérée en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne? Question à laquelle il n'existe pas de réponses définitives.

□ Chimiothérapie associée au bevacizumab

Le VEGF est surexprimé dans la majorité des CBNPC . L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie toutes les trois semaines, puis poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré pour les carcinomes non épidermoïdes un bénéfice en terme de survie en association avec une chimiothérapie de type carboplatine-paclitaxel et de survie sans progression avec une chimiothérapie de type cisplatine-gemcitabine.

L'utilisation d'Avastin® est possible si la tumeur n'est pas située au contact de gros vaisseaux thoraciques (risque d'hémoptysie) et en l'absence de métastase cérébrale.

> Le traitement de maintenance

Après la 1^{ère} ligne, les patients entrent dans une phase de « pause thérapeutique ». Deux possibilités: ils seront à nouveau traités en cas de progression de la maladie (deuxième ligne) ou bien, ils bénéficient d'un traitement de maintenance.

Le traitement de maintenance ne peut être mis en place que chez les patients en maladie stable ou en réponse après une chimiothérapie.

Deux types principaux de maintenance sont à distinguer:

• **La maintenance de continuation, ou l'un des médicaments administré à raison de 4 à 6 cycles dans la 1^{ère} ligne, est poursuivi après stabilisation ou réponse objective de la maladie.**

L'Alimta® a l'AMM après un traitement de première ligne associé au cisplatine. Le bévacizumab a également une AMM de maintenance de continuation, bien qu'aucune étude n'ait comparé la maintenance avec ce dernier à l'absence de traitement. Le bevacizumab, prescrit avec la chimiothérapie d'induction jusqu'à progression peut être également associé au pémétréxed.

. La « switch maintenance », ou une molécule ne faisant pas parti de la 1^{ère} ligne de traitement est introduit après une stabilisation ou une réponse objective.

Deux molécules ont cette indication : l'Erlotinib, qui n'est plus remboursé dans cette indication et l'Alimta® après un doublet à base de cisplatine.

Les traitements de maintenance prennent une place de plus en plus grande dans la stratégie de traitement des CBNPC stade IIIB ou IV. Cette stratégie a été incluse dans les recommandations de l'ASCO publiée en 2011.

Il faudra donc définir quels sont les patients qui vont bénéficier de cette maintenance et clarifier le type de maintenance souhaitable : la maintenance semble indiquée chez les patients conservant un bon état général à l'issue de la chimiothérapie d'induction. Le 2^{ème} paramètre influençant la survie après maintenance est la réponse au traitement initial. L'étude PARAMOUNT comparant pémétréxed au placebo, dont les données actualisées ont été présentées à l'ASCO, confirme le maintien de la SSP et l'analyse de la SG montre une amélioration à partir de la date de randomisation mais aussi à partir de la date de début du traitement d'induction initial et ce, aussi bien chez les patients répondeurs sous pémétréxed+ cisplatine que chez les malades stables.

Dans l'étude AVAPERL comparant bevacizumab et pémétréxed / bevacizumab seul chez des patients atteints d'un CBNPC ayant reçu en 1^{ère} ligne Bévacicumab+pémétréxed +cisplatine, l'amélioration de la SSP était observée chez les patients répondeurs et stables (SG en attente).

> Au-delà de la 1^{ère} ligne

De plus en plus de patients sont éligibles à un traitement de 2^{ème} voire de 3^{ème} ligne. A côté des critères pronostiques habituels (PS, histologie, réponse au traitement antérieur...), de nouveaux paramètres sont à prendre en compte: le statut mutationnel EGFR, la place des ITK de l'EGFR et la possibilité de pouvoir réaliser de nouveaux prélèvements tumoraux au moment de la progression ou de la rechute.

□ Après une chimiothérapie

Combien de cycles de chimiothérapie? Le nombre de cycles de chimiothérapie a été établi par plusieurs études: jusqu'à 6 cycles en cas de réponse à la chimiothérapie et 4 cycles en cas de stabilisation, ceci s'intégrant dans une stratégie globale incluant la perspective d'un traitement de maintenance et de traitements de 2^{ème}, de 3^{ème} ligne.

□ **Après une thérapie ciblée**

Après un traitement de 1^{ère} ligne avec un ITK, après progression, le patient pourra recevoir une chimiothérapie ou un autre ITK « irréversible » (voir résistance secondaire aux ITK)

□ **Cas de la résistance secondaire aux ITK**

Dans le CBNPC, les mutations oncogéniques sont retrouvées au sein des exons 18 à 21 codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur d'EGFR.

Les mutations dans les exons 19 ou 21 confèrent une sensibilité accrue aux ITK, dont elles prédisent la réponse.

Avant de parler des résistances secondaires, faisons un point chez les patients EGFR-mutés naïfs de ITK, qui ne répondent pas à un traitement, que l'on appelle résistance primaire, qui va toucher 20 à 30% des patients dans les premières semaines.

La résistance primaire peut être due à différents mécanismes dépendants:

- . De l'hôte : observance, métabolisme
- . De la tumeur : autres mutations associées
- . Du type de mutation EGFR

Concernant le patient, il faudra vérifier :

- . La bonne observance.
- . Les interactions possibles (induction CYP 1A1 (tabac), induction CYP 3A4 (phenytoïnes, phénobarbital, prise d'IPP et d'anti-H2).

Concernant la tumeur, il faudra rechercher d'autres mutations associées :

- . Mutations de voies sous-jacentes à EGFR : PIK3CA (2%), PTEN (5%).
- . Mutations de voies influençant la réponse apoptique : voie p53

Concernant le type de mutations EGFR, on peut être en présence d'une insertion dans l'exon 20.

En pratique, avant de changer de traitement, il faudra :

- . **Vérifier l'observance du traitement**
- . **Obtenir le sevrage tabagique**
- . **Eviter les médicaments inducteurs du CYP3A4 : rifampicine, phénytoïne**
- . **Eviter la prise concomitante d'IPP, d'anti-H2 et d'anti-acides**

Définition de la résistance secondaire aux ITK

Les résistances secondaires ont été récemment définies par D.Jackman et al. comme une progression observée chez un patient porteur d'une mutation activatrice de l'EGFR et ayant initialement répondu à un traitement par ITK anti-EGFR en monothérapie.

Elle survient dans les 9 à 12 mois après le début du traitement dans 50% des cas.

Zoom

1. Traitement préalable avec un ITK de l'EGFR en monothérapie (erlotinib, géfitinib)
2. Un et/ou autre des critères suivants :
 - une tumeur avec une mutation EGFR identifiée comme étant associée à une sensibilité aux ITK de l'EGFR (G719X, de l'exon 19, L858R, L861Q)
 - réponse objective aux ITK de l'EGFR définie par :
 - . réponse partielle ou complète (RECIST ou OMS) documentéeou
 - . stabilité (RECIST ou OMS) prolongée (> 6mois) après l'initiation de l'ITK de l'EGFR
3. Progression de la maladie (RECIST ou OMS) alors que le traitement par ITK de l'EGFR a été poursuivi au moins dans les 30 derniers jours.
4. Pas d'autre traitement entre l'arrêt de l'ITK de l'EGFR et l'initiation d'un nouveau traitement.

► **Génotypage**

Quels mécanismes et quelles attitudes ?

L'acquisition de mécanismes biologiques de résistance sont maintenant les défis principaux de la prise en charge des CBNPC. Le temps médian écoulé jusqu'à la progression est de 9 à 11 mois, et la majorité des patients vont malheureusement présenter une aggravation de leur maladie sous traitement.

Les mécanismes de ces résistances secondaires aux ITK ne sont pas tous connus, deux mécanismes de résistance secondaire aux ITK anti-EGFR sont les plus fréquents :

> **Mutation T790M de l'EGFR**

La mutation T790M située dans l'exon 20 du gène codant pour l'EGFR, retrouvée dans plus de la moitié des cas de résistance secondaire à un ITK anti-EGFR, provoque une activation permanente de la voie PI3K/AKT, malgré le traitement par ITK.

Il est probable que cette résistance provienne d'une pression de sélection.

Le traitement anti-EGFR ne doit pas être interrompu et sera soit, poursuivi en monothérapie afin de continuer à bloquer les cellules tumorales avec mutations activatrices de l'EGFR, soit, associé à une chimiothérapie.

Nous ferons un point, ultérieurement, sur les ITK de 2^{ème} génération.

> **Amplification de MET**

L'amplification de MET est aussi à l'origine d'une activation de la voie PI3K/AKT. L'incidence est moins fréquente mais elle est associée, dans presque 50% des cas, à une mutation T790M.

Plusieurs stratégies sont possibles : l'association de l'ITK-anti EGFR à un inhibiteur de MET ou de son ligand, l'HGR ou l'association d'un ITK anti EGFR irréversible associé à un anti MET chez les patients présentant les deux types de clones cellulaires.

> **Autres mécanismes**

□ **Evolution vers un CBPC**

Cela peut être observé dans le cas d'adénocarcinome, notamment en cas de délétion de l'exon 19 ou de mutation L8558R au moment du diagnostic.

□ **Transition épithélio-mésenchymateuse**

Les cellules épithéliales acquièrent un phénotype de cellules mésenchymateuses. La restauration de la sensibilité aux ITK anti EGFR pourrait être restaurée en y associant un inhibiteur d'histone déacétylases (HDAC). Plusieurs études sont en cours en hématologie et dans les tumeurs solides.

□ **Mutation de la PIK3/AKT, surexpression d'HGF...**

4 – **Les nouveaux « agents » à venir dans le CBNPC métastatiques**

La liste n'est, bien sur, pas exhaustive.

Mutations T790M

Utilisation de PAN TKI irréversibles appelés ITK anti EGFR de 2^{ème} génération

- . Afatinib ITK anti EGFR, HER 2, HER4 + activité sur la mutation T790M. Différents essais sont en cours (après chimiothérapie, ITK de 1^{ère} génération).
- . PF 299 ITK anti EGFR, HER 2, + activité sur la mutation T790M. Plusieurs essais en cours.
- . Dacomitinib ITK anti EGFR,HER2, HER4 + activité sur T790M. Essai en cours.

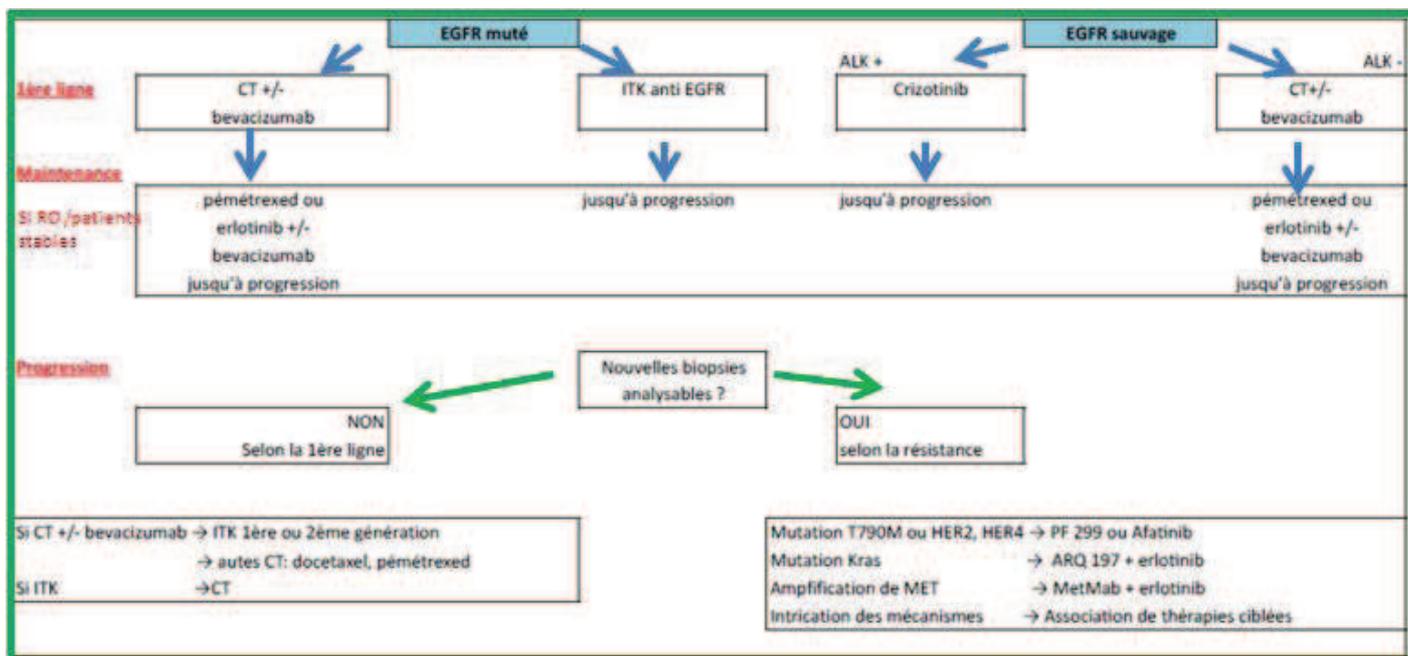
Amplification de MET

- . ARQ 197 / Tivantinib ITK anti c-MET. Etude de phase III associé à l'erlotinib en cas de résistance secondaire à un ITK anti EGFR avec amplification de MET . Les bénéfices sont supérieurs en cas de KRAS muté.
- . MetMab AC anti MET (onartuzumab). Essai de phase III associé à l'erlotinib.

Réarrangement d'EML4-ALK

- . Crizotinib ITK anti ALK, anti c-Met. Dispose d'une ATU de cohorte dans les CBNPC

5 - Prise en charge des CBNPC métastatiques actuelle et place des futurs agents



Conclusion

La prise en charge des CBNPC avancés et métastatiques est de plus en plus complexe.

Les changements récents dans la première ligne de traitement des CBNPC métastatiques ont impacté les traitements de 2^{ème} et 3^{ème} ligne. L'intégration de nouveaux paramètres tels que la recherche du statut mutationnel de l'EGFR, d'un réarrangement d'EML4-ALK, la possibilité d'utiliser un ITK en première ligne, la pratique possible d'une maintenance ou la disponibilité de nouveaux prélèvements tumoraux s'imposent désormais pour prendre en charge ces patients. On peut parler d'avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC avec des traitements de plus en plus personnalisés, qui le seront encore plus demain avec le développement de nouveaux agents.

Malheureusement, aucune thérapie ciblée n'a vu son efficacité démontrée dans le CBPC même si certaines études en phase II sont encourageantes.

Il faut donc poursuivre l'identification de nouvelles cibles biologiques et l'élaboration d'inhibiteurs spécifiques. Comme vous allez le voir, dans les dernières publications, de nombreuses voies sont encore étudiées.

Les dernières publications

> **Test dans le CBNPC pour prédire une réponse aux antifolates**

À la Conférence de l'American Association for Cancer Research (AACR, Chicago), une équipe a présenté un test dans le CBNPC qui pourrait prédire une réponse aux antifolates (Sarah Bacus et coll).

La mutation du gène KRAS ou son amplification dans le cancer pulmonaire sont associées à un pronostic péjoratif et à une moindre réponse aux antifolates : méthotrexate et pémétréxed. Ces derniers résultats suggèrent que la probabilité de bonne réponse est meilleure si le gène est simplement muté et non amplifié.

Avant de prescrire un antifolate, il serait intéressant de tester les gènes KRAS, estiment les auteurs, dans le cancer pulmonaire et les autres cancers où il peut être impliqué : pancréas, voies biliaires, colo-rectum et l'endomètre.

> **Le dacomitinib supérieur à l'erlotinib sur les symptômes dans le CBNPC**

Le dacomitinib (composé PF-00299804) développé par Pfizer a apporté une amélioration clinique par rapport à l'erlotinib (Tarceva®) chez les patients atteints d'un CBNPC après échec de la chimiothérapie, selon des résultats d'une étude de phase II.

Ces données ont été présentées à l'European Lung Cancer Conference qui s'est tenu la semaine du 23 avril à Genève. Cette étude de phase II, menée en ouvert auprès de 188 patients a montré que le dacomitinib à 45 mg augmente la survie sans progression par rapport à l'erlotinib à 150 mg.

Zoom

Après quatre mois de traitement, il apparaît que les principaux symptômes étaient cliniquement améliorés chez les patients traités par dacomitinib par rapport à l'erlotinib.

Le score de fatigue a baissé de 2 points avec le dacomitinib alors qu'il a augmenté de 6 points avec l'erlotinib. Le score de dyspnée a été réduit de 5 points avec le dacomitinib, contre une hausse de 1 point. Pour la toux, le score a baissé de 19 points avec le dacomitinib alors qu'il est resté stable avec l'erlotinib.

Concernant la douleur, le score de douleur dans la poitrine en particulier a été diminué de 5 points avec le dacomitinib alors qu'il a augmenté de 5 points avec l'erlotinib.

Le dacomitinib est actuellement évalué dans une étude de phase III contre l'erlotinib dans le CBNPC avancé. Quelque 800 patients doivent être inclus, avec des résultats attendus en février 2013, selon le registre américain des essais cliniques ClinicalTrials.gov/ld/vr

> Un nouveau vaccin à l'essai dans le cancer pulmonaire avancé

À la Conférence de l'American Association for Cancer Research (AACR, Chicago), un vaccin thérapeutique novateur, fondé sur des lignées cellulaires de cancer pulmonaire, développé dans le cancer pulmonaire a apporté des taux encourageants de survie à long terme chez des patients à un stade avancé, dans une étude clinique de phase II, selon la présentation de Lyudmila Bazhenova (San Diego).

Le vaccin nommé belagenpumatucel-L, est un vaccin cellulaire fondé sur 4 lignées de cellules de cancer du poumon. L'étude a porté sur 75 patients porteurs d'un cancer pulmonaire non à petites cellules : deux patients au stade 2, 12 patients au stade 3A, 15 au stade 3B et 46 au stade 4.

Après avoir reçu les injections du vaccin, les résultats montrent pour l'ensemble de la cohorte, une médiane de survie de 14,5 mois et un taux de survie à 5 ans de 20 %. Le groupe des patients aux stades 3B/4 ont une médiane de survie de 15,9 mois et un taux de survie à 5 ans de 18%. Les patients aux stades 3B/4, qui n'avaient pas progressé après la chimiothérapie, ont une médiane de survie de 44,4 mois et un taux de survie à 5 ans de 50 %.

Une étude de phase III de confirmation est en cours. Il existe d'autres approches vaccinales dans le cancer pul-

monaire, comme celle récemment publiée par une équipe française (Élisabeth Quoix et coll., Strasbourg. Lire « le Quotidien du médecin » du 24 octobre 2011). Le vaccin nommé TG 4010 est dans ce cas sous la forme d'une immunothérapie destinée à stimuler la réponse immunitaire contre MUC1, une protéine altérée ou sécrétée de manière excessive dans certains cancers pulmonaires. L'ajout du vaccin à la chimiothérapie de première ligne améliore la réponse, la survie sans progression et la médiane de survie chez les patients aux stades 3B/4.

> Un outil pour prédire le risque de décès dans le cancer du poumon

Deux études cliniques montrent qu'un test moléculaire pourrait prédire de manière plus précise l'évolution de cancers pulmonaires au stade précoce et de ce fait pourrait aider à mieux guider les traitements des patients.

Ce travail international montre qu'en testant l'activité de 14 gènes, on peut prédire la probabilité d'issue fatale dans le cancer pulmonaire à un stade précoce de manière plus précise qu'avec les méthodes conventionnelles. Parmi ces gènes, 11 sont liés à la biologie du cancer et les 3 autres sont des gènes communs utilisés pour standardiser les mesures des gènes de cancer.

Le travail a commencé par la mise au point d'un algorithme de calcul du risque de décès à partir de 361 patients qui avaient été opérés d'un cancer pulmonaire non à petites cellules, après examen des tissus tumoraux et suivi de l'évolution. Cet algorithme a été testé dans le cadre des deux études. La classification anatomopathologique des tumeurs a été menée comme d'habitude en s'appuyant sur la taille, la localisation et l'aspect microscopique. Des informations qui sont utilisées pour guider les traitements après la chirurgie.

On a ensuite analysé les échantillons tissulaires d'autres cancéreux à un stade précoce, et évalué le niveau d'activité des 14 gènes en les comparant à du poumon normal, dans une étude en aveugle chez 433 patients (en Californie) et une autre étude en ouvert chez 1 006 patients en Chine (China Clinical trials Consortium).

Les résultats montrent que l'algorithme intégrant le profil moléculaire permet de différencier de manière précise les patients selon trois niveaux de risque de décès : bas, intermédiaire ou élevé.

Au stade précoce du cancer pulmonaire, après la chirurgie en l'absence de localisation détectable aux ganglions lymphatiques, l'attitude actuelle est attentiste. Ce qui consiste à recommander les traitements complémentaires (chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie) en fonction des récurrences.

Le traitement standard des cancers pulmonaires qui ont métastasé aux ganglions lymphatiques est une chirurgie suivie d'une chimiothérapie. Or, différentes études ont montré que près de la moitié des cancers pulmonaires de stade I ont déjà des métastases. Le test pourrait aider à les identifier. **Une vaste étude est en chantier pour vérifier la validité du test moléculaire.**

Rappelons qu'en raison de la pauci-symptomatologie du cancer pulmonaire, seuls 30 % des patients sont diagnostiqués à un stade précoce et que 35 à 45 % de ces personnes vont décéder des récurrences dans les cinq ans qui suivent le diagnostic. « *The Lancet* », 27 janvier 2012.

> **Cancer du poumon : le dénosumab supérieur au zolédronate sur la survie dans le cancer du poumon**

Le dénosumab (Xgeva®, Amgen) augmente la survie globale des patients présentant un cancer du poumon par rapport à l'acide zolédronique (Zometa®, Novartis), selon une étude de phase III d'Amgen présentée à l'European Lung Cancer Conference qui s'est tenu le 14 avril à Genève.

Xgeva®, également commercialisé sous le nom de marque Prolia® dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, a été homologué dans la prévention des complications chez les patients présentant des métastases osseuses de tumeurs solides en juillet 2011 en Europe. Le Dr Giorgio Scagliotti de l'université de Sheffield et ses collègues ont rapporté une sous-analyse d'un essai de phase III comparant le dénosumab à l'acide zolédronique dans la prévention des effets osseux chez les patients présentant des métastases osseuses de tumeurs solides (sauf sein et prostate) ou un myélome multiple.

Les données de survie globale présentées concernent 811 patients avec un cancer du poumon ayant participé à cette étude, 702 avec CBNPC et 109 avec un CBPC, selon le résumé de la communication.

Il apparaît que la survie globale était allongée pour l'ensemble des patients sous dénosumab, de 8,9 mois en médiane contre 7,7 mois avec l'acide zolédronique.

Le bénéfice du dénosumab sur la survie était observée dans tous les sous-groupes de patients: la survie globale médiane était de 9,5 mois chez les patients avec un CPNPC (vs 8,1 mois) et de 7,6 mois chez les patients avec un CBPC (vs 5,1 mois).

Chez les patients avec un carcinome épidermoïde et un adénocarcinome, la survie globale était de respectivement 8,6 mois et 9,6 mois en médiane avec le dénosumab, contre 6,4 mois et 8,2 mois avec l'acide zolédronique.

L'incidence des effets indésirables était similaire avec les deux traitements, celle des effets indésirables graves étant cependant inférieure avec le dénosumab que l'acide zolédronique (66% vs 72,9%).

Les cas d'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier, étaient équivalents dans les deux groupes, 0,7% avec le dénosumab et 0,8% avec l'acide zolédronique, tandis que les hypocalcémies étaient plus fréquentes avec le dénosumab que l'acide zolédronique (8,6% vs 3,8%). /ld/vr jeudi 26 avril 2012

> **Etude randomisée Amrubicine (RAM), une anthracycline de 3^{ème} génération et puissant inhibiteur de la topoisomérase II versus topotecan dans le traitement de 2^{ème} ligne du CBPC**

L'ACT-1, essai de phase III, a comparé l'innocuité et l'efficacité de la RAM versus le topotecan dans le traitement de 2^{ème} ligne du CPPC.

637 patients ont été randomisés 2:1 AMR 40 mg/m² IV toutes les 3 semaines (n = 424) ou le Topotecan 1,5 mg/m² IV pendant 5 jours tous les 5 jours (n = 213). L'objectif de cette étude était la survie globale.

Le nombre médian de cycles était de 4 dans chaque bras mais le topotecan a du faire l'objet de réduction de doses du fait de la toxicité donnant des doses intensités de 92.7% pour l'amrubicine et de 86.9% pour le topotecan.

Les taux de réponses étaient meilleurs dans le bras amrubicine (31.1% versus 16.9% (p=0.0001)) avec une meilleure survie sans progression (4.1 mois versus + 3.5 mois (p=0.0182)). Pas de différence au niveau de la survie globale avec des médianes respectivement de 7.5 et 7.8 mois. Néanmoins, s'il n'existe aucune différence chez les patients sensibles, il semble que l'amrubicine soit plus efficace chez les patients résistants au platine.

J Clin Oncol 29: 2011 (suppl.; abstr 7000)

Zoom

> Profils d'expression et mutations oncogéniques des adénocarcinomes pulmonaires

Les données moléculaires récentes relatives aux adénocarcinomes (ADC) pulmonaires permettent actuellement de séparer 4 grands types d'ADC pulmonaires : les EGFR-positifs, les KRAS-positifs, les ALK-positifs et ce que les auteurs appellent les triple-négatifs.

Cette étude se propose d'analyser les gènes surexprimés dans ces différents groupes de tumeurs en se focalisant plus particulièrement sur les groupes ALK-positifs et triple-négatifs. Les auteurs ont étudié le profil génomique de 226 ADC pulmonaires comprenant 168 tumeurs de stade I et 58 de stade II. Les patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie néo-adjuvante et aucun autre cancer n'avait été diagnostiqué dans les 5 dernières années.

D'un point de vue moléculaire, ces 226 adénocarcinomes se composaient de 127 ADC EGFR-positifs (56 %), de 20 ADC KRAS-positifs (9 %), de 11 ADC ALK-positifs (4,9%) et de 68 ADC triple-négatifs qui ne présentaient donc aucune de ces trois mutations, mutations par ailleurs mutuellement exclusives.

Les caractéristiques cliniques des groupes EGFR-positifs, KRAS-positifs et ALK-positifs étaient les mêmes que celles déjà décrites dans la littérature. **Les ADC triple-négatifs étaient plus fréquemment retrouvés chez les hommes et chez les fumeurs ; ils correspondaient à des tumeurs de stade avancé.**

Par ailleurs, utilisant des analyses uni- et multi-variées, les auteurs ont mis en évidence un groupe de 9 gènes dont l'expression, lorsqu'elle était retrouvée dans le groupe triple-négatifs, était associée à un plus mauvais pronostic. Ces données ont permis de séparer le groupe des triple-négatifs en 2 groupes (A et B), le premier étant associé à un plus mauvais pronostic que le second et que tous les autres groupes réunis (KRAS-positifs, EGFR-positifs, ALK-positifs et triple-négatifs groupe B). Cette diminution de la survie globale et de la survie sans progression était observée aussi bien dans les tumeurs de stade I que celles de stade I-II.

Enfin, l'expression du gène DEPDC1, l'un des 9 gènes précédemment sélectionnés, était associée à un mauvais pronostic dans 4 de ces 7 cohortes de patients opérés à

des stades I-III, ce gène étant par ailleurs également surexprimé dans les cancers de vessie et du sein. Le profil génomique pourrait donc constituer un outil moléculaire supplémentaire dans la prise en charge des patients atteints d'ADC pulmonaires, plus particulièrement au sein des ADC triple-négatifs, cela afin de sélectionner les patients devant bénéficier d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Okayama H, Kohno T, Ishii Y et al. Identification of genes upregulated in ALK-positive and EGFR/KRAS/ALK-negative lung adenocarcinomas. Cancer Res 2012;72(1):100-11.

> Ganetespiib , inhibiteur d'HSP90 (Heat Shock Protein), intéressant dans les CPNPC avec Kras muté en monothérapie et en combinaison

Les HSP ou protéine de choc thermique, sont des protéines chaperonnes, qui permettent de conserver la bonne conformation des protéines et d'assurer la survie cellulaire même en présence de mutations. Dans les cellules cancéreuses, les protéines chaperonnes protègent les protéines mutées oncogéniques et permettent la survie des cellules cancéreuses.

David A. Proia, Ph.D, et Jaime Acquaviva, Synta Pharmaceuticals Corp, ont présenté les données à la conférence internationale AACR-IASLC qui s'est déroulée en janvier 2012.

Actuellement, pour les patients porteurs d'un CBNPC présentant des mutations de KRAS , il n'y a pas de stratégie de traitement efficace. Une étude de phase II a montré une réduction de la tumeur chez plus de 60 % des patients atteints de CBNPC KRAS mutant, huit semaines après le traitement avec ganetespiib administré une fois par semaine en monothérapie.

Ils ont ensuite cherché à déterminer quelles associations pourraient renforcer l'activité de ganetespiib et constaté que la combinaison de ganetespiib avec des agents alkylants, des antimétabolites et des inhibiteurs de la topoisomérase permettait d'améliorer les résultats de 1,4, 1,5 et 2,6 fois, respectivement, comparativement à ganetespiib seul.

D'autres essais sont en cours, en association, avec des thérapies ciblées. In vitro, un effet synergique a été mis en évidence avec les taxanes.

Un essai de phase IIB en 2^{ème} et 3^{ème} ligne débute chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique, KRAS muté associant l'IPI-504 au docetaxel.

> Une nouvelle mutation oncogénique dans les cancers bronchiques, le réarrangement de ROS

Les translocations de ROS1 apparaissent comme une nouvelle mutation oncogénique dans les adénocarcinomes pulmonaires. Initialement, des translocations de ROS1 avec le gène FIG avaient été décrites dans les glioblastomes ; les partenaires de ROS1 sont ici différents avec 2 principaux partenaires identifiés : CD74 et SLC34A2, la fusion aboutissant dans les 2 cas à une activation constitutive de ce récepteur à tyrosine kinase. Plus récemment, des remaniements de ROS1 ont également été décrits dans les cholangiocarcinomes, et ROS1 apparaît donc comme impliqué dans divers types de cancers.

Outre la description de cette nouvelle mutation oncogénique dans les cancers bronchiques non à petites cellules, les auteurs mettent en évidence **la sensibilité des lignées cellulaires porteuses d'une translocation ROS1 au crizotinib, l'inhibiteur d'ALK/MET déjà en cours d'essai clinique. Malgré une sensibilité moindre en cas de réarrangement ROS1 par rapport aux lignées porteuses d'une translocation ALK, la réponse clinique au crizotinib d'un patient présentant de ce réarrangement ROS1 permet d'espérer que les essais cliniques de phase II valident ces premiers résultats.**

Comme pour tout type de translocation, et en l'absence d'anticorps suffisamment sensibles et spécifiques, la FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) reste actuellement la méthode de référence pour diagnostiquer ces réarrangements chromosomiques.

Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou SH et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012;30(8):863-70.

> L'inhibiteur de MET, E7050 (EISAI) restaure la sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase dans les cas de résistance liée à l'Hépatocyte Growth Factor

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dirigés contre EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) sont confrontés à l'émergence de résistances, parfois acquises, parfois intrinsèques à la tumeur. Trois mécanismes sont décrits : la mutation T790M, l'amplification de MET et la surexpression du facteur de croissance des hépatocytes (Hepatocyte Growth Factor [HGF]).

L'HGF paraît particulièrement impliqué puisqu'il favorise et entretient l'amplification de MET et induit la mutation secondaire T790M.

L'E7050 est un inhibiteur de MET capable de restaurer la sensibilité des cellules EGFR mutées, alors même qu'elles sont soumises à une surexpression d'HGF, ce facteur de croissance pouvant provenir soit des fibroblastes du stroma tumoral (source exogène), soit des cellules tumorales elles-mêmes (source endogène).

Par des techniques in vitro, utilisant 2 lignées cellulaires d'adénocarcinomes pulmonaires EGFR muté, les auteurs mettent en évidence une diminution de la phosphorylation de MET sous l'action du E7050, cette phosphorylation étant associée à une résistance au géfitinib. L'utilisation de l'E7050 seule n'est pas suffisante pour diminuer la croissance cellulaire car l'E7050 n'a pas d'action sur la phosphorylation d'EGFR ou d'erbB3. La combinaison du géfitinib et de l'E7050 permet une diminution de la croissance cellulaire sur des lignées préalablement résistantes au géfitinib seul.

De plus, utilisant la lignée H1975 porteuse des mutations L858R et T790M, les auteurs mettent en évidence l'apparition d'une résistance aux nouveaux inhibiteurs irréversibles BIBW2992 et WZ4002, sous l'action de l'HGF. L'E7050 inhibe la phosphorylation de MET et restaure la sensibilité à ces nouveaux inhibiteurs. Enfin, les auteurs ont confirmé leurs données sur des modèles murins de xénogreffes.

Wang W, Li Q, Takeuchi S et al. Met kinase inhibitor E7050 reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor-induced tyrosine kinase inhibitor resistance in EGFR mutant lung cancer. Clin Cancer Res 2012;18(6):1663-71/ Regards croisés sur la littérature en oncologie thoracique. Publié le 24 mai 2012

> Cancer du poumon: le taux tissulaire en platine est associé à la réponse tumorale.

La concentration tissulaire en platine est associée à la réponse tumorale aux sels de platine et à la survie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules montre une étude américaine publiée dans le Journal of Clinical Oncology du 23 août.

La résistance aux sels de platine représente une limitation majeure dans le traitement du cancer du poumon avancé. Une réduction de l'accumulation intracellulaire du médicament est un des éléments les plus identifiés dans les lignées cellulaires résistantes aux dérivés du platine, mais les données cliniques sont limitées.

Le Dr Eric Kim du MD Anderson Cancer Center à Houston (Texas) et ses collègues ont mesuré les concentrations totales en platine par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme dans 44 échantillons frais congelés de cancer du poumon provenant de patients ayant eu une résection chirurgicale après une chimiothérapie néo-adjuvante à base de platine.

Ils ont constaté que la concentration tissulaire était corrélée de manière statistiquement significative au pourcentage de réduction de la taille de la tumeur. Les mêmes corrélations ont été vues pour le cisplatine, le carboplatine et dans tous les sous-groupes histologiques.

Les patients qui avaient des taux élevés ont eu un délai avant la récurrence plus long, de même qu'une survie sans progression et une survie globale plus longues, après ajustement pour le nombre de cycles.

Ces résultats suggèrent que la diminution de l'accumulation de platine pourrait être un mécanisme important de résistance au platine en clinique.

D'autres études sont nécessaires pour rechercher des facteurs capables de moduler la concentration intracellulaire en platine.

Cette mesure pourrait aussi s'appliquer à d'autres cancers traités par sels de platine comme le cancer de l'ovaire, suggèrent-ils.

Bibliographie

Quels biomarqueurs pour quels traitements? N.Charbonnier/ La lettre du Cancérologue . Supplément 1 au volume XXI-n°3-mars 2012

Comment accélérer la personnalisation thérapeutique? N.Charbonnier Projet Bio-France INCA/IFCT, un accès direct aux biothérapies/ La lettre du Cancérologue . Supplément 1 au volume XXI-n°3-mars 2012

Evolution épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire en France . J.Trédaniel / La lettre du Cancérologue. volume XX-n°6- juin 2011

Eléments de la personnalisation thérapeutique dans le cancer broncho-pulmonaire avancé: de l'histologie à la biologie moléculaire. L.Bigay-Game / La lettre du Cancérologue. volume XX-n°6- juin 2011

Au-delà de la 1^{ère} ligne: les lignes ultérieures de traitement. E.Dansin / La lettre du Cancérologue. volume XX-n°6- juin 2011

Perspectives : le traitement des cancers bronchiques de 2011 à 2020. D.Planchard/ La lettre du Cancérologue. volume XX-n°6- juin 2011

Nouvelles associations dans le CBNPC. A.Ruppert (service de pneumologie, Tenon) / www.france-cancer.com

Actualités concernant les thérapies ciblées en oncologie thoracique en 2011. R.Veillon/ La lettre du Pneumologue. Volume XIV-n°6-novembre-décembre 2011

Cancers bronchiques : quelles sont les nouveautés depuis septembre 2010? D.Moro-Sibilot/ La lettre du Cancérologue. volume XXI-n°1- janvier 2012

Cancers bronchiques. D.Moro-Sibilot. Dossier thématique -rétrospectives 2009/ La lettre du Cancérologue. volume XIX-n°6- janvier 2010

Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides. INCA / soins et vie des malades – août 2010

Genèse de la métastase: cibles, voies et molécules. A.Méjean/Progrès en urologie2008, suppl.7,S173-S177

Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées/INCA février 2010

Tests pronostiques et prédictifs en cancérologie broncho-pulmonaire. D.Moro-Sibilot/La lettre du Pneumologue-vol. X-n°4- juillet-août 2007

La voie EGFR-Ras : applications thérapeutiques et biomarqueurs. A.Cortot (service de pneumologie et oncologie thoracique, CHRU de Lille)

Résistances primaires et acquises aux ITK d'EGFR chez les patients EGFR-mutés. A.Cortot (service de pneumologie et oncologie thoracique, CHRU de Lille)

Inhibiteurs de la voie Raf/MEK/ERK. Thèse présentée par F.Saab.Institut de chimie organique et analytique et centre de biophysique moléculaire / Université d'orleans.

CBNPC et CBPC référentiels Rhône Alpes. www.rrc-ra.fr/.../referentiels .

CBNPC et CBPC .Faculté de médecine Pierre et Marie Curie . www.chups.jussieu.fr.

Biomarqueurs du CBNPC: du concept à la pratique. M.P2rol / La lettre du Cancérologue. volume XVII-n°5-mars 2008.

Mutations activatrices de BRAF et potentiel thérapeutique dans les tumeurs humaines. O.Mir/ Correspondances en Onco-Théranostic- Vol.I-n°1- janvier-février –mars 2012

Thérapies moléculaires ciblées: de la biologie aux applications cliniques/ Stéphane Vignot et Jean-Charles Soria (John Libbey Eurotext, Paris, 2008)

Prévention du risque thromboembolique au cours du cancer

Interview du Dr Florian Scotté, responsable de l'unité fonctionnelle de soins oncologiques de support, service d'Oncologie Médicale à l'HEGP. Avec la participation des Laboratoires AMGEN.

Quelle relation entre thrombose et cancer ?

Le risque thrombotique veineux associé au cancer est connu depuis sa première description par Armand Trousseau en 1865.

La présence d'une pathologie cancéreuse augmente l'incidence des événements thromboemboliques (ETE) : **l'incidence globale des thrombose veineuses profondes et embolies pulmonaires serait de 1 pour 200 patients soit environ cinq fois plus élevée que dans la population générale.**

10% des patients cancéreux décèdent d'ETE, ce qui en fait la 2^{ème} cause de mortalité dans cette population après les infections.

La survenue d'une thrombose « idiopathique » peut révéler un cancer dans 10 à 20% des cas. **La survenue d'un ETE multiplie par 2.2 le risque de décès chez un patient cancéreux.**

La physiopathologie de la thrombose au cours de la maladie cancéreuse est complexe et multifactorielle.

Le 1^{er} facteur de risque de la maladie thromboembolique est le cancer lui-même :

- La tumeur génère et libère des facteurs pro-coagulants qui favorisent la fabrication de thrombine, enzyme de la coagulation à l'origine de la constitution de caillot.
- Une hypercoagulabilité sanguine due à l'immobilisation (stase veineuse), à l'immobilisation liquidienne en amont de la tumeur (stase liquidienne), à la présence d'embolies vasculaires.
- Enfin, une anomalie de la paroi vasculaire due aux cytokines libérées par les cellules tumorales qui adhèrent à l'endothélium.

Parmi les tumeurs les plus thrombogènes, il ya : les cancers du pancréas, du côlon, de l'ovaire, du cerveau et du poumon. Les cancers du sein ou de la prostate sont responsables, en raison de leur fréquence élevée, d'une grande partie des ETE liés au cancer.

Le risque augmente, pour un cancer donné, entre le stade localisé et métastatique. Pour finir, le risque est

Interview

plus important pour les adénocarcinomes que les cancers épidermoïdes.

L'incidence est multipliée par 2 jusqu'à 6, en cas d'association à la chimiothérapie.

Les autres facteurs de risques sont liés à l'arsenal thérapeutique lié au cancer :

- La chirurgie carcinologique

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est la 1^{ère} cause de décès.

- La chimiothérapie

Le risque est multiplié par 3. Les molécules les plus thrombogènes sont le cisplatine (19%), la bléomycine, la L asparaginase et les alcaloïdes de la Pervenche.

- L'hormonothérapie

Elle inhibe les anticoagulants physiologiques. 2.4% avec le tamoxifène®, moins avec les antiaromatases mais beaucoup avec les œstrogènes de synthèse donnés dans le cancer de la prostate (30%).

- Les thérapies ciblées

20% avec le bevacizumab. A ce jour, il y a de nombreux échanges d'expert autour de l'impact des thérapies ciblées sur le risque d'ETE. Est-ce la thérapie ciblée, le cancer? Ces données doivent être donc vérifiées.

- La Radiothérapie

Surtout en cas d'irradiation pelvienne

- Les soins de support

Cathéter central, EPO.

Enfin, les facteurs liés à l'état du patient (co-morbidités, obésité, antécédents...)

Comment évaluer le risque ?

Une thromboprophylaxie doit être envisagée dès que possible pour tous les malades cancéreux lorsqu'il y a des facteurs de risque. Comment les évaluer?

Bien sur, en premier lieu, **l'examen clinique et le dialogue avec patient.**

Certains marqueurs sont utilisés de longue date et n'ont rien perdu de leur intérêt: **la numération plaquettaire**, l'hyperthrombocytose étant un indicateur de risque, la **Protéine C réactive**, marqueur de l'inflammation qui sera augmentée en cas de MTEV ou le **dosage des D-dimères** (produits de dégradation de la fibrine). On peut également utiliser le **score de Khorana**.

Les scores prédictifs d'accidents thromboemboliques veineux sont peu nombreux et rarement validés. Celui-ci intéresse une population bien définie de patients : cancéreux sous chimiothérapie. Il s'agit d'une étude bien conduite sur un nombre de patients ambulatoires qui a été validée avec des premiers résultats intéressants. Ce modèle a l'avantage d'une grande simplicité. Cependant, il ne concerne que les patients sous chimiothérapie, ne prend pas en compte tous les éléments comme le stade de la tumeur.

Tableau IV. Modèle prédictif de Khorana.

Critères	Score	
Site du cancer primitif :		
– estomac, pancréas	2	
– poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule	1	
Taux de plaquettes $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$ avant chimiothérapie	1	
Hémoglobine $< 10\ \text{g/dl}$ ou utilisation d'agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE)	1	
Taux de leucocytes $> 11\ 000/\text{mm}^3$	1	
Indice de masse corporelle $\geq 35\ \text{kg/m}^2$	1	
Incidence (sur une durée médiane de 2,5 mois)		
Risque	Score	Incidence des ETE (%)
Bas	0	0,3
Intermédiaire	1-2	2,0
Élevé	≥ 3	6,7

Quelles sont les recommandations ?

Il existe des **recommandations internationales** et même si elles ne sont pas toutes identiques, elles s'accordent sur le fait que tout patient hospitalisé devra faire l'objet d'une évaluation du risque thromboembolique et **que les patients identifiés doivent recevoir une thrombo-prophylaxie adaptée.**

On peut, aussi, se baser sur les référentiels de l'AFSOS (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support) qui vont dans le même sens pour les patients hospitalisés.

Concernant les patients ambulatoires, il y a un débat d'expert et une vraie réflexion: que faire chez ces patients en présence de facteurs de risque, aujourd'hui, c'est du cas par cas. L'arrivée de nouvelles molécules, comme la sémuloparine, d'ultrabas poids moléculaire (HUBPM) avec un risque de saignement réduit, fera peut être évoluer la prise en charge de ces patients.

Tableau I. Recommandations pour la prophylaxie de la thrombose chez les patients cancéreux: ASCO® (17), NCCN (18), AIOM (19), IUA (10), ACCP (11), ESMO (12).

Patient hospitalisé/alité	<p>ASCO® : HNF, HBPM ou fondaparinux en l'absence de CI ou saignement</p> <p>NCCN : anticoagulants ou prophylaxie mécanique si contre-indication aux anticoagulants</p> <p>AIOM : HBPM en cas de complication médicale aiguë</p> <p>IUA : HNF à faible dose ou HBPM</p> <p>ACCP : HNF à faible dose ou HBPM ou fondaparinux. Pas d'aspirine</p> <p>ESMO : HNF, HBPM ou fondaparinux en cas de complication médicale aiguë</p>
Patient ambulatoire traité par chimiothérapie	<p>ASCO® : pas de prophylaxie systématique</p> <p>NCCN : prophylaxie à envisager dans les situations à haut risque</p> <p>AIOM : pas de prophylaxie systématique</p> <p>ESMO : pas de prophylaxie systématique</p>
Patient ambulatoire porteur d'un myélome traité par thalidomide ou lénalidomide plus chimiothérapie ou dexaméthasone	<p>ASCO® : HBPM ou warfarine (INR ≈ 1,5)</p> <p>ESMO : HBPM ou warfarine (INR ≈ 1,5)</p>
Cancer du sein avancé sous chimiothérapie	<p>IUA : AVK (INR entre 1,3 et 1,9)</p>

CI : contre-indication; HBPM: héparine de bas poids moléculaire; HNF: héparine non fractionnée.

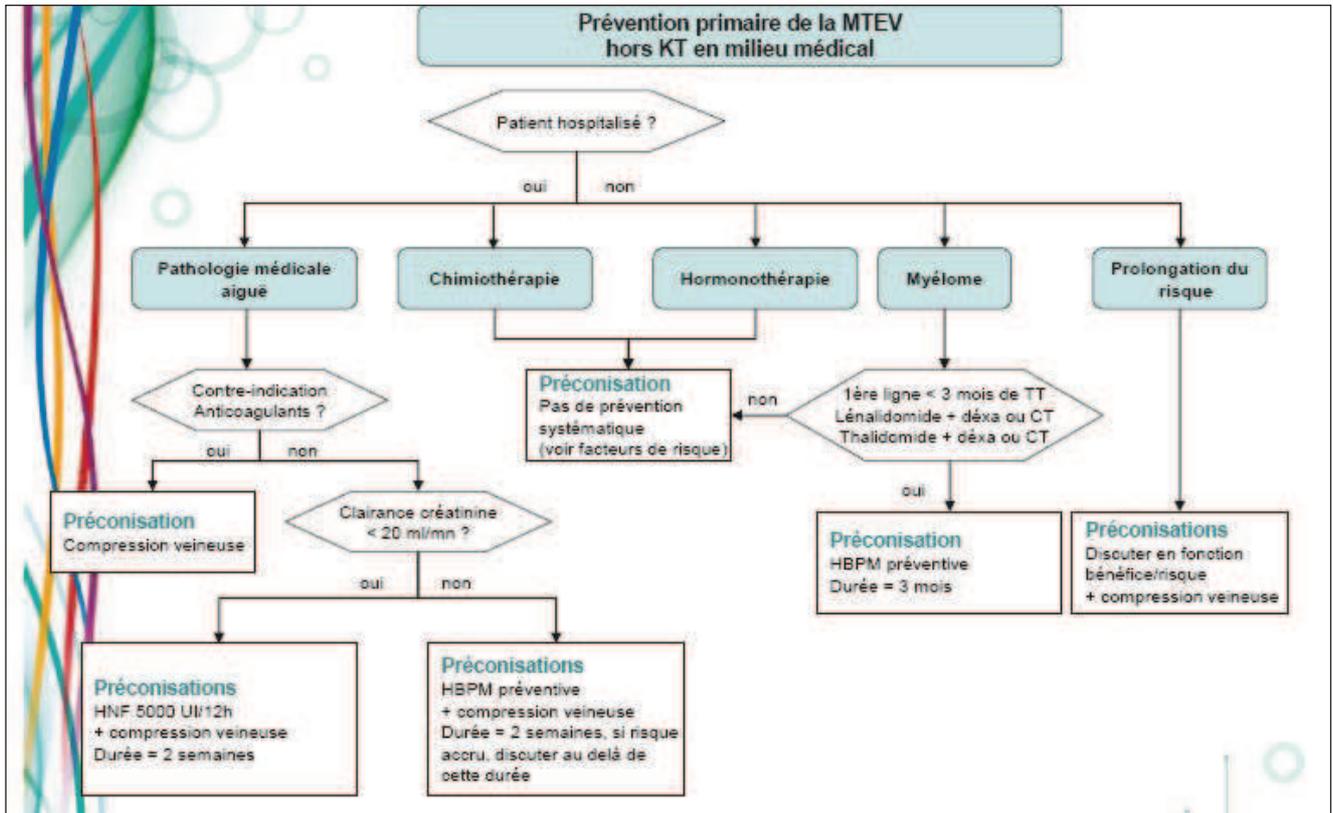
Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support

Patients

Sujets âgés de plus de 18 ans atteints de cancer ou d'hémopathie maligne :

- Ayant une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP) ou de thrombose sur cathéter central (TVKTC), les thromboses veineuses superficielles ne font pas partie de ces recommandations
- Ou étant à risque d'épisode thromboembolique veineux (ETV) car :
 - Porteurs d'un cathéter central longue durée (> 3 semaines) dans le territoire cave supérieur : soit avec chambre implantable, soit tunnélisé avec ou sans manchon de Broviac. Les patients porteurs de cathéter fémoral ou de cathéter central à insertion périphérique (PICC) ne font pas partie de ces recommandations
 - Bénéficiant d'une intervention chirurgicale
 - Etant alité
 - Etant hospitalisé
 - Ayant un traitement à risque thrombotique potentiel

Sachant que le cancer est un facteur de risque de thrombose veineuse profonde.



Quelles molécules utiliser, à quelle posologie et combien de temps ?

En dehors de l'HNF, seules 3 molécules ont l'AMM dans la prévention de la MTEV en cas d'affections médicales aiguës: l'énoxaparine, la daltéparine et le fondaparinux.

Les doses préventives sont: Lovenox® 4000 UI/j, Fragmine® 5000 UI/j et Arixtra® 2.5mg/j et la durée de traitement correspond à la durée d'hospitalisation.

Comment réduire la morbi-mortalité par événement thromboembolique chez les patients cancéreux ?

Nous l'avons vu, il existe des recommandations et, en d'épis de l'amélioration des connaissances dans ce domaine, de nombreuses études montrent un écart important entre recommandations et pratiques courantes.

La prophylaxie est mieux respectée en cas d'intervention chirurgicale, mais l'extension de la prévention après l'opération, lors du retour à domicile, n'est mise en place que chez 23% des patients ayant subi une intervention carcinologique contre 77% des patients qui ont subi une intervention orthopédique.

35 à 42% des patients ayant le risque le plus élevé reçoivent une prophylaxie.

Bien sûr, l'absence de traitement peut être justifiée médicalement comme, par exemple, lorsqu'il y a un risque accru de saignement. Mais il y a clairement une sous-utilisation de l'anti-coagulation pour la prévention des TEV chez les patients cancéreux.

Or une thromboprophylaxie bien conduite a prouvé son efficacité dans la réduction de la morbi-mortalité. Une bonne application des recommandations devraient conduire à une diminution des ETE dans cette population à risque.

Il faut identifier les patients cancéreux à risque particulièrement élevé qui devraient bénéficier de mesures prophylactiques.

Il faudra également « éduquer » l'ensemble des intervenants. A ce titre infirmiers et pharmaciens peuvent être des acteurs de 1^{er} plan.

Les infirmières, en première ligne, peuvent procéder à l'estimation du niveau de risque à l'aide d'outils adaptés et doivent savoir dépister ce type de complications.

Les pharmaciens ont un rôle clé pour l'information des patients ambulatoires et pour la surveillance des prescriptions à l'hôpital. Les pharmaciens sont une aide à la vérification de la compliance et de l'observance.

Quant aux réseaux régionaux et territoriaux, ils doivent veiller à l'implémentation des référentiels. On note souvent une absence de conduite à tenir locale, une méconnaissance du choix thérapeutique et de la durée de traitement et enfin une crainte de saignement.

A ce titre, un groupe de travail spécifique va travailler avec le GFTC (Groupe Francophone Thrombose et Cancer) afin d'élargir et de mettre en place des référentiels plus accessibles.

Les patients cancéreux sont sous informés, comme le montrent plusieurs études Américaines (il n'en existe pas en France): même ceux traités par HBPM ont des connaissances très limitées sur la MTE. Entre la moitié et les $\frac{3}{4}$ des patients cancéreux ne connaissent pas le lien entre can-

cer et le risque de thrombose.

Il faut informer les patients, leurs proches, les sensibiliser : cela leur donnera les moyens d'influencer positivement les pratiques médicales et favorisera l'observance du traitement anticoagulant. Un patient informé se prend mieux en charge et observe d'avantage son traitement.

En conclusion ?

Peu de patients cancéreux bénéficient des recommandations de thromboprophylaxie. Si on regarde les résultats de l'étude CARMEN, qui a évalué l'application des recommandations **pour le traitement curatif** de la Maladie thrombo-embolique veineuse au niveau National : 60% des prescriptions ne suivent pas les recommandations (durée de traitement, molécules, surveillance). Il reste donc beaucoup à faire dans ce domaine tant au niveau curatif qu'au niveau de la prophylaxie. **Car la prise en charge du risque d'ETE représente un des enjeux majeurs de la prise en charge de ces malades. Il convient de mettre en place des stratégies d'information et de sensibilisation tant, auprès des équipes médicales que des patients.**

Revue de la littérature

Cancer du sein: identification de bio-marqueurs d'une meilleure réponse à l'évérolimus

Des facteurs associés à une meilleure réponse à l'évérolimus (Afinitor®, Novartis) dans le cancer du sein métastatique ont été rapportés par des chercheurs français à la conférence sur le cancer du sein IMPAKT vendredi 9 mai à Bruxelles.

L'évérolimus est un immunosuppresseur également développé en cancérologie pour son inhibition puissante de mTOR. Il est déjà indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé en progression ou après un anti-VEGF et dans celui des tumeurs neuroendocrines.

Le Dr Thomas Bachelot du Centre Léon Bérard de Lyon et ses collègues ont analysé les données biologiques de **l'essai TAMRAD, étude de phase II à avoir montré que chez les femmes en progression après un traitement par le tamoxifène, le délai avant progression pouvait être allongé par l'ajout de l'évérolimus (8,6 mois contre 4,5 mois pour le tamoxifène seul).**

Depuis, l'étude BOLERO-2 a montré que l'ajout de l'évérolimus à l'exemestane (Aromasin®, Pfizer) prolongeait la survie sans progression dans le traitement du cancer du sein avancé hormono-réfractaire.

A partir de 55 prélèvements tumoraux provenant de participantes à cette étude, ils ont recherché des facteurs permettant d'identifier les patientes chez qui l'évérolimus serait le plus efficace, ce qui permettrait d'éviter d'imposer sa toxicité à des patientes qui n'en bénéficient pas. « La chose intéressante est que nous n'avons pas trouvé ce que nous attendions », indique le Dr Bachelot dans un communiqué de l'European Society for Medical Oncology (Esmo) et du Breast International Group (BIG), organisateurs de la conférence.

Les chercheurs pensaient que le bénéfice serait plus grand en cas de plus forte expression de PI3K (phosphatidylinositol 3-kinases), enzymes impliquées dans les fonctions cellulaires comme la croissance et la prolifération.

Mais l'inverse est vrai. Chez les patientes ayant des taux bas de PI3K, la médiane du délai avant progression dépassait 30 mois, tandis qu'elle n'était que de 6,4 mois en présence de taux élevés.

De plus, une faible expression d'une protéine qui normalement bloque l'activation de mTOR, la protéine LKB1, était associée à une bonne réponse à l'évérolimus, tandis

que les patientes ayant une expression normale de cette protéine n'avaient pas une aussi bonne réponse.

« Ces résultats suggèrent que les patientes dont l'activation de mTOR n'est pas dépendante de PI3K sont celles qui bénéficieront le plus de l'évérolimus », indique le Dr Bachelot.

Il reste à valider ces données par une cohorte indépendante et plus grande de patientes. Les chercheurs espèrent pouvoir le faire dans les prochains mois. Si elles sont confirmées, cela pourrait avoir des conséquences importantes sur la sélection des patientes à traiter.

/sl/vr mercredi 09 mai 2012

Le risque de cancer du sein augmente avec la durée du traitement hormono-substitutif (THS)

Il a déjà été montré qu'il valait mieux éviter un THS associant estrogène et progestérone au long cours. Cette étude montre qu'il vaut mieux être prudent aussi avec un THS au long cours à base d'estrogènes seuls.

A partir des données de la Nurses Health Study, le Dr Wendy Chen du Brigham and Women's Hospital à Boston et ses collègues ont évalué les données collectées entre 1980 et 2008 pour des infirmières ménopausées qui avaient entre 30 et 55 ans en 1976 quand elles ont été recrutées. **Par rapport aux femmes n'ayant pas pris de THS, le risque de cancer du sein était augmenté de 88% chez les femmes qui avaient pris des estrogènes et de la progestérone pendant 10 à 14,9 ans. Il était multiplié par plus de deux si le THS avait duré de 15 à 19,9 ans.**

Chez les femmes qui ne prenaient que des estrogènes, le risque de cancer du sein était augmenté de 22% pour un THS de 10 à 14,9 ans et de 43% pour une durée de 15 à 19,9 ans, montre cette étude financée par le National Cancer Institute (NCI).

Les chercheurs ont aussi trouvé que le risque n'atteignait pas un plateau quel que soit le THS. « Il y a un effet continu au fil du temps. Plus l'utilisation est longue et plus le risque est élevé », indique le Dr Chen dans un communiqué de l'AACR.

Pour préciser les effets d'un THS à base d'estrogènes seuls, les chercheurs ont évalué un sous-groupe de femmes ayant les critères d'inclusion de l'essai Women's Health Initiative (WHI) qui a randomisé des femmes de 50 ans et plus ménopausées.

Bien que le risque de cancer du sein diminue légèrement pour les femmes sous estrogènes seuls pendant moins de 10 ans, le risque a augmenté de 30% pour les femmes qui en prenaient de 15 à 19,9 ans. Le THS n'a pas augmenté le risque de cancer du sein fatal.

Congrès annuel de l'American Association for Cancer Research (AACR) 6 avril 2012.

Il y aurait dix types de cancer du sein : un immense impact pour le diagnostic et le traitement

Une nouvelle stratification moléculaire des cancers du sein, comprenant de nouveaux sous-groupes de tumeurs ayant une évolution clinique distincte, vient d'être établie par une équipe internationale qui a analysé l'architecture génomique et transcriptomique de 2 000 échantillons de cancers du sein.

Cette classification décrit le cancer du sein comme dix maladies différentes. Cette étude pourrait avoir un immense impact dans les années à venir pour le diagnostic et le traitement du cancer.

« Cette étude phare porte sur une collection de près de 2 000 échantillons de cancers du sein. Chaque tumeur a été analysée pour ses mutations ADN, et celles-ci ont été examinées ensuite afin de déterminer comment elles altèrent l'expression génique », explique le Pr Sohrab Shah (University of British Columbia, Canada), un des chercheurs de l'équipe internationale.

Les chercheurs ont analysé le nombre de copies et l'expression génique dans une première série de 997 échantillons tumoraux congelés (groupe de découverte), puis dans une autre série de 995 échantillons tumoraux congelés (groupe de validation) ; le suivi clinique à long terme des patients correspondants était connu.

« L'analyse moléculaire détaillée et la grande taille de l'étude ont abouti à la nouvelle description de 10 sous-types de cancer du sein ayant une signification pronostique, ainsi qu'à l'identification de nouveaux gènes du cancer du sein qui pourraient être responsables du développement et de la progression du cancer du sein. »

« Actuellement en pratique clinique, les patientes sont classées sur la base de 3 protéines récepteurs - le récepteur à l'estrogène (ER), le récepteur à la progestérone (PR) et l'HER2 - qui sont exprimées ou non par leur cancer du sein.

Les classes les plus fréquentes sont ER-positif, HER2-positif et triple-négatif (ces tumeurs n'expriment aucun des 3 récepteurs) et les traitements administrés sont différents. Les cancers ER-positifs sont traités par hormonothérapie (tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase), et les cancers HER2-positifs sont traités par trastuzumab (herceptin®). Dans les quinze dernières années, le profil

moléculaire basé sur les études d'expression génique a révélé environ cinq sous-groupes stables qui divisent les cancers ER-positifs en deux classes différentes. »

Des caractéristiques moléculaires distinctes.

« Notre étude établit de nouveaux sous-groupes des cancers du sein, chacun ayant des caractéristiques moléculaires distinctes. Elle améliore la sous-classification clinique actuelle, et procure des indices moléculaires pour expliquer pourquoi certains patients dans certains sous-groupes cliniques actuels ont une évolution favorable tandis que d'autres non. »

« En particulier, nous avons découvert un groupe ER-positif ayant un taux de morbidité élevé qui est caractérisé par un profil moléculaire distinct des tumeurs ER-positif ayant un pronostic plus favorable.

Cela fournit les raisons fondées, et des cibles moléculaires, pour privilégier de nouvelles thérapeutiques ou réorienter les thérapeutiques existantes pour ce groupe dans le contexte d'essais cliniques. »

« Nous avons aussi identifié un groupe de 17 % des cancers du sein qui ne semblent pas avoir d'altérations ADN au niveau de la résolution de notre étude.

Cela suggère une « classe » différente de cancers du sein qui pourraient être sensibles à des traitements plus personnalisés et justifie des analyses moléculaires plus approfondies qui sont complémentaires aux expériences que nous avons effectuées. »

Les prochains objectifs.

« Nos prochaines étapes seront d'étudier la fonction des nouveaux gènes du cancer que nous avons identifiés. Nous savons qu'ils sont importants mais nous ne savons pas encore précisément comment ils agissent dans le contexte de la biologie moléculaire des tumeurs. »

« Nous continuons aussi à analyser la séquence ADN de certains sous-types, afin d'identifier les mutations précises qui s'associent à ces sous-groupes. »

« Enfin, nous continuons d'analyser les données pertinentes afin de construire des éléments de classification moléculaire robustes du cancer du sein et d'évaluer leur importance pour prédire la réponse au traitement dans le contexte des essais cliniques. »

Avant d'introduire dans la pratique clinique cette classification en 10 sous-groupes, les chercheurs devront prouver qu'elle procure un bénéfice supplémentaire pour les patientes affectées de cancer du sein. Cela devrait prendre entre trois et cinq ans.

Curtis et coll. Nature 18 avril 2012.

Revue de la littérature

Le cancer de l'ovaire est en augmentation

L'incidence du cancer de l'ovaire est associée à la fois à la taille et, chez les femmes qui n'ont jamais eu de traitement hormonal, à l'indice de masse corporelle (IMC). Les augmentations de taille et de poids dans les populations font prédire un accroissement de 3 % des cancers de l'ovaire par décennie dans les pays industrialisés.

Les deux paramètres, taille et poids, augmentent depuis plusieurs générations dans les pays à hauts revenus. C'est maintenant aussi le cas dans les pays en développement. Qu'en est-il de leur effet sur la survenue du cancer de l'ovaire ? C'est un sujet qui a été étudié, mais jusqu'ici, les résultats sont disparates.

Un groupe d'Oxford (« Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer »), a réuni les études, publiées ou non, décrivant les relations entre cancer de l'ovaire et les paramètres anthropométriques.

Ils ont travaillé sur les données de 25 157 femmes ayant un cancer de l'ovaire et sur 181 311 témoins. Ce qui est tiré de 47 études épidémiologiques. Le risque relatif (RR) de cancer de l'ovaire en fonction de la taille et de l'IMC a donc été calculé. Ce qui a fait apparaître le lien.

Ainsi, pour 5 centimètres supplémentaires, le Risque relatif de cancer de l'ovaire est de 1,07 (p < 0,001). Une relation qui n'est pas modifiée par des ajustements pour l'âge, l'année de naissance, l'éducation, l'âge aux premières règles ou à la ménopause, la parité, le tabagisme, la consommation d'alcool, la notion d'une hystérectomie, l'usage des contraceptifs oraux, ni même par un antécédent familial au premier degré de cancer de l'ovaire.

Et le Risque relatif de cancer de l'ovaire pour une augmentation de 5 kg/m² d'IMC est de 1,10 (p < 0,001).

« *PLoS Medicine* », Volume 9(4), April 2012.

Présence de progastrine sur des polypes coliques opérés : indicateur du risque ultérieur d'apparition d'un cancer colique

Une équipe de l'INSERM de Toulouse montre que la détection de progastrine à l'analyse des polypes coliques hypertrophiés résequés constitue un bon indicateur du risque ultérieur d'apparition d'un cancer colique : **100% des patients qui présentent des taux élevés de cette protéine dans leurs polypes ont ensuite développé des adénomes, reconnus comme des lésions précoces de cancer colorectal.** À l'inverse, chez les

patients n'ayant pas ou très peu de progastrine, aucune lésion ne s'est développée.

Les polypes hyperplasiques sont les lésions colorectales les plus fréquentes : près d'un quart de la population européenne en développe. Ces polypes ont longtemps été considérés comme bénins et à l'heure actuelle, comme l'indique un communiqué de l'INSERM, aucun suivi n'est recommandé pour ces patients après l'ablation chirurgicale de ces polypes. Pourtant certains pourraient être des précurseurs de cancers colorectaux. Jusqu'à présent, rien ne permettait d'identifier le sous-groupe de polypes qui pouvait avoir un potentiel malin. Il était donc important de trouver un marqueur prédictif du risque de cancer colorectal chez les patients présentant des polypes hyperplasiques, qui sont les polypes considérés comme les plus bénins.

C'est dans ce contexte que se situe le travail de l'équipe de deux chercheuses de l'INSERM, Catherine Seva et Audrey Ferrand (UMR INSERM/Université Toulouse III-Paul Sabatier ; centre de recherche en cancérologie de Toulouse).

Sur dix ans, 74 patients.

Les chercheurs toulousains ont réalisé une étude clinique rétrospective : sur une période de dix ans, ils ont analysé, sur des polypes hyperplasiques de 74 patients, la présence d'une protéine, la progastrine, déjà connue pour être impliquée dans la cancérogenèse colique (cette protéine, produite par les cellules tumorales colorectales, n'est pas présente dans les cellules coliques saines). L'objectif du travail était de déterminer si l'expression de la progastrine pouvait prédire l'apparition de lésions cancéreuses dans les années suivant la résection chirurgicale des polypes.

Résultat : les chercheurs ont montré une association significative entre des taux élevés de progastrine et la survenue ultérieure de lésions précancéreuses.

« Alors que ces polypes étaient considérés comme bénins et sans risque, 100 % des patients qui présentaient des taux élevés de progastrine ont développé dans les deux à dix ans des adénomes, reconnus comme des lésions précoces du cancer colorectal. À l'inverse, chez les patients n'exprimant pas ou très peu cette molécule, aucune lésion ne s'est développée dans les deux ans qui ont suivi le retrait des polypes. »

Les chercheurs ont établi un test prédictif basé sur l'âge du patient et le marquage par immunohistochimie de la progastrine. Ce test permet de prédire, avec de très bonnes sensibilités et spécificité, la survenue de tumeurs chez les patients ayant développé un polype hyperplasique.

Il pourrait être envisagé d'inclure un plus grand nombre de patients pour valider ce test en routine. Ces travaux ont fait l'objet d'un dépôt de brevet par Inserm Transfert. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207>

Onco-hématologie: la douleur présente chez plus de la moitié des patients ambulatoires

La prévalence déclarée de la douleur est de 53% dans une population de patients adultes atteints de cancer venant en consultation, selon une enquête menée par l'Institut national du cancer (Inca).

Cette enquête, réalisée sous l'égide de l'Inca avec l'Institut BVA, a été menée fin 2010 auprès de 1 507 patients atteints de cancer traités en ambulatoire tout-venants en consultation d'onco-hématologie afin de préciser l'état des lieux des modalités de prise en charge de la douleur en France. Parmi les patients interrogés, 28% étaient en phase de traitement curatif, 53% en situation de cancer avancé et 18% en phase de surveillance ou de rémission avec, pour la majorité d'entre eux, un recul de plus d'un an par rapport à la fin de la chimiothérapie.

La prévalence déclarée de la douleur dans cette enquête était identique à celle des données de la littérature, la douleur étant présente chez 53% des patients interrogés. **Elle était totalement contrôlée par le traitement antalgique chez 5,6% mais 48% se déclaraient douloureux.**

Une douleur chronique, présente depuis plus de trois mois, était rapportée par 30% des patients douloureux en situation de cancer avancé, mais aussi par 25% des patients douloureux à distance de tout traitement ou en rémission. La douleur était considérée comme sévère chez 28% des patients douloureux et une douleur de type neuropathique dominerait le tableau chez 36% des patients.

Plus d'un patient interrogé sur deux rapportait au moins une crise douloureuse de forte intensité par jour.

L'enquête confirme la problématique persistante de la prise en charge insuffisante de la douleur cancéreuse. En effet, 62% des patients en situation de cancer avancé semblaient sous-traités.

Les deux principaux acteurs de la prise en charge de la douleur étaient, aux dires des patients, les oncologues et les médecins généralistes. Pour améliorer la situation, le rapport propose plusieurs actions qui pourraient être intégrées au futur programme d'actions sur la douleur en cours d'élaboration.

Elles concernent l'information des professionnels, leur formation et leur sensibilisation. L'Inca a prévu de diffuser largement les résultats de cette enquête notamment au niveau universitaire pour sensibiliser les responsables d'études à intégrer plus de modules douleur dans les programmes. /sl/vr

Doit-on continuer à capper la dose de chimiothérapie chez les patients obèses à une surface corporelle de 2m² ?

En dehors de quelques exceptions, telles que la carboplatine ou la bléomycine, il est classique de limiter la dose de chimiothérapie à une surface corporelle de 2m² bien que cette pratique n'ait jamais été réellement validée. Certains oncologues utilisent le poids idéal ou encore le poids ajusté, si bien qu'il existe des variations considérables dans les doses reçues par les patients obèses.

L'ASCO a récemment émis des recommandations quant à la stratégie à adopter pour le calcul de la dose. Un panel d'experts a mené une revue de la littérature des études publiées entre 1996 et 2010 portant sur des chimiothérapies cytotoxiques. Une majorité de ces études impliquaient les traitements de patients avec cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer du colon et cancer bronchique.

Près de 40% des patients obèses reçoivent des chimiothérapies dont les doses ne sont pas basées sur le poids réel. Or l'utilisation de chimiothérapies dont la dose est basée sur le poids réel ne semble pas être associée avec une augmentation de la toxicité. La plupart des études montrent que le risque de toxicité hématologique est identique, voire même diminué, chez les patients obèses par rapport aux patients non obèses lorsque le poids réel est utilisé. En termes d'efficacité, l'existence d'une relation dose-efficacité pour la plupart des chimiothérapies conduit à un risque de diminution d'efficacité lorsque la dose de chimiothérapie est cappée chez les patients obèses. Une limitation de la dose était d'ailleurs associée à une diminution de la survie globale ou de la survie sans rechute.

Par ailleurs, l'ASCO ne trouve de justification à des doses fixes que pour la bléomycine, la vincristine dans le protocole CHOP, et la chimiothérapie Métronomique (utilisation de faibles doses quotidiennes). La dose de carboplatine sera à adapter selon les formules de Calvert. Le panel d'experts recommande que la surface corporelle soit calculée avec l'une des formules standards (Mosteller, Dubois et Dubois, Haycock, Gean et Georges, Boyd).

Il n'existe pas de rationnel pour justifier de capper la dose à une surface corporelle de 2m², pas plus qu'il n'est justifié d'utiliser le poids ajusté ou le poids idéal. Ces recommandations ne sont cependant pas applicables chez des patients ne répondant pas aux critères d'éligibilité des études c'est-à-dire les patients avec des comorbidités lourdes qui justifieraient des adaptations de doses.

Ces recommandations ne concernent que les chimiothérapies cytotoxiques et non les nouveaux traitements ciblés.

Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H et al. *Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* JCO May 1, 2012:1553-1561.



Un regard différent.

Nous souhaitons devenir le partenaire incontournable de votre structure ; c'est la raison pour laquelle, chaque jour, nos équipes se mettent à votre service pour vous apporter des réponses pertinentes. Nous développons des solutions pérennes, innovantes et à forte valeur ajoutée car notre conception d'un partenariat réussi s'inscrit dans un schéma très simple : il consiste à se joindre à vous, non pas pour vous orienter vers une direction que nous aurions préalablement définie, mais bien pour aller où vous le désirez, en veillant sur vous, et en vous soutenant pour donner une réelle signification à votre démarche. Vous êtes unique, nous portons un regard différent sur votre activité.

CAHPP

conseil & référencement pour l'hospitalisation

20/22 rue Richer - 75009 Paris | 01 55 33 60 00 | www.cahpp.fr