

# Réflexions

en Médecine Oncologique

40

mai  
2010  
Tome 7

## Hépatite B et cancer

Réactivation du VHB en oncologie

## Sarcome

Stratégie chirurgicale des sarcomes des tissus mous  
et des tumeurs desmoïdes

## Thérapeutique

Traitement adjuvant des cancers bronchiques  
non à petites cellules opérables

## Douleur

Analgésie locorégionale en douleur cancéreuse

## Savoir prescrire

Savoir prescrire... Abstral® (fentanyl en comprimé sublingual)

Savoir prescrire... l'oxycodone (par voie orale ou injectable)  
Principe actif : Chlorhydrate d'Oxycodone

Savoir prescrire... la Vinflunine (Javlor®)

ISSN : 1767-655X



Coordination scientifique :  
François Goldwasser

## « La relation médecin – malade en cancérologie », un livre qui se devait d'exister !

Editeur : JBH santé



Ce livre, très pédagogique a été conçu d'abor pour offrir aux étudiants en 3<sup>ème</sup> cycle se destinant à la pratique clinique de la cancérologie (DES oncologie médicale, DES radiothérapie, DES hématologie, DESC de cancérologie), un outil de soutien. Il est pour autant une aide théorique et pratique pour tout clinicien, MG ou spécialiste, impliqué dans la prise en charge du patient atteint de cancer..

Le plan de l'ouvrage offre une progression logique. Chacun des protagonistes de la consultation est évoqué séparément : le patient, le proche, le médecin. Puis, dans un second temps, la rencontre proprement dite est abordée. Une fois que les enjeux, les émotions, les mécanismes psychiques d'adaptation sont saisis, compris, le médecin doit passer à l'action. Aussi, la troisième partie passe en revue les principales situations difficiles susceptibles de se présenter et donne des repères pour la prise de décision et le passage à l'action.

Le praticien pourra donc lire le livre dans l'ordre des chapitres, mais également se référer directement à un chapitre qui traite d'une situation complexe à laquelle il est confronté et pour laquelle il a besoin de repères simples.

Rédigé par 9 « spécialistes », bien entendu oncologues , mais aussi psychologue clinicien, gastro-entérologue, médecin de la Ligue et coordonné par François Goldwasser que l'on sait très impliqué dans la réflexion éthique médicale, cet ouvrage se devait d'exister pour mieux appréhender la complexe relation médecin-malade en cancérologie.

Ce livre de 170 pages, dont chacun des 22 chapitres s'ouvre par une illustration et se termine par un encadré « points importants », propose une solide bibliographie ; il est depuis quelques jours en vente, au **prix public de 19 euros**, dans toutes les bonnes librairies médicales.

## Information ASCO 2010

« Les résultats de l'étude BR 19 ont été présentés à l'ASCO 2010 »

Pour en savoir plus...

Rendez-vous dans notre numéro spécial ASCO 2010 de *Réflexions en Médecine Oncologique*.

## RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris  
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris  
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris  
Daniel BRASNU, HEGP, Paris  
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris  
Jean-Yves BLAY, Lyon  
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse  
Charles CHAPRON, Cochin, Paris  
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris  
Bernard CORTET, Lille  
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris  
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris  
Daniel DUSSEY, Cochin, Paris  
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris  
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris  
Martin HOUSSET, HEGP, Paris  
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris  
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris  
Jerzy KLJANIENKO, Institut Curie, Paris  
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris  
Paul LEGMANN, Cochin, Paris  
Jean-François MEDER, St Anne, Paris  
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris  
Françoise MORNEX, Lyon  
Luc MOUTHON, Cochin, Paris  
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris  
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux  
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil  
Eric PUJADE-LAURRAINE, Hôtel Dieu, Paris  
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne  
Christian ROUX, Cochin, Paris  
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif  
Daniel SERIN, Avignon  
Eric SOLARY, Dijon  
Jean TREDANIEL, St Louis, Paris  
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

## COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris  
Hervé CURE, Reims  
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris  
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris  
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris  
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Véronique GUILLOT  
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI ([la@jbhsante.fr](mailto:la@jbhsante.fr))

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 2<sup>ème</sup> trimestre 2010

Adhérent au CESSIM

Les articles de "Réflexions en Médecine Oncologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

## SOMMAIRE

- 3 **Avant-propos** : « La relation médecin - malade en cancérologie »,  
un livre qui se devait d'exister ! ————— Jacques Halimi

## HÉPATITE B ET CANCER

- 6 Réactivation du VHB en oncologie ————— Pierre Loulergue

## SARCOME

- 9 Stratégie chirurgicale des sarcomes des tissus mous  
et des tumeurs desmoïdes ————— S. Bonvalot, F. Rimareix, H. Bouzaïene

## THÉRAPEUTIQUE

- 15 Traitement adjuvant des cancers bronchiques  
non à petites cellules opérables ————— Julien Hadoux, Benjamin Besse

## DOULEUR

- 18 Analgésie locorégionale en douleur cancéreuse ————— Pascal Fangio

## SAVOIR PRESCRIRE

- 21 Savoir prescrire... Abstral®  
(fentanyl en comprimé sublingual) ————— François Goldwasser

- 25 Savoir prescrire... l'oxycodone (par voie orale ou injectable)  
Principe actif : Chlorhydrate d'Oxycodone ————— Vincent Montheil

- 29 Savoir prescrire... la Vinflunine (Javlor®) ————— Mario Di Palma

## 7 RENCONTRES...

## 20 ENQUÊTE

## 28 ABONNEMENT

## COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris  
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif  
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif  
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris  
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris  
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif  
Julien DOMONT, IGR, Villejuif  
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris  
Pierre KHALIFA, Paris

Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris  
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris  
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif  
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif  
Florence RABILLON, Cochin, Paris  
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris  
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif  
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny  
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

# Réactivation du VHB en oncologie

PIERRE LOULERGUE - CIC Vaccinologie, Pôle de médecine, Hôpital Cochin

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est une situation à risque en oncologie. Le portage de l'antigène HBs est peu fréquent dans la population française, d'environ 0,68% ([http://www.invs.sante.fr/publications/2005/analyse\\_descriptive\\_140205/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/analyse_descriptive_140205/index.html)), mais il peut atteindre 5% dans les zones endémiques (Afrique du Nord, Europe de l'Est) et jusqu'à 10% dans certaines régions de forte endémie (Afrique, Asie du Sud Est). Dans les zones de forte endémie, l'infection a lieu par transmission materno-fœtale ou dans la petite enfance.

L'histoire naturelle de l'infection à VHB comporte plusieurs phases : immunotolérance, immunoélimination, portage inactif et négativation de l'antigène HBs<sup>(1)</sup>. La première phase correspond à une multiplication virale intense avec un retentissement hépatique. Lors de la deuxième phase, la réplication virale est moins élevée mais le retentissement hépatique est important du fait de la réponse immunitaire. La phase de portage inactif correspond à des charges virales basses ou indétectables. Enfin la phase de négativation de l'antigène HBs signe l'arrêt de la multiplication virale et de ses conséquences sur le foie. L'infection par le VHB est un processus dynamique et un passage d'une phase à l'autre peut s'opérer au cours de la vie, dans un sens comme dans l'autre.

Toute situation d'immunosuppression, notamment la chimiothérapie, peut aboutir à une réactivation du VHB marquée par une élévation de la charge virale avec hépatotoxicité aiguë directe. Cette réactivation est rapportée dans plus de 20% des cas chez les patients sous chimiothérapie<sup>(2)</sup>. Elle peut également survenir chez des patients qui ont négativé l'antigène HBs et qui restent AchHbc+<sup>(3)</sup>.

Parmi les facteurs de risque de réactivation, le plus important est la présence d'une charge virale VHB élevée avant immunosuppression<sup>(4)</sup>. D'autres ont été rapportées comme l'utilisation de corticoïdes ou d'anthracyclines<sup>(2)</sup>, et des facteurs épidémiologiques comme le sexe masculin, l'âge jeune ou une obésité.

À l'arrêt de l'immunosuppression, il existe des syndromes de reconstitution immune qui peuvent avoir les mêmes conséquences. C'est alors la réapparition de la réponse immunitaire cellulaire dans un contexte de réplication virale qui est à l'origine d'hépatites aiguës voire fulminantes.

Pour éviter ces complications, il est impératif de traiter les patients porteurs chroniques de l'antigène HBs, **avant** le début de la chimiothérapie<sup>(5)</sup>. La lamivudine (Zeffix®, 100 mg/jour) a montré son efficacité dans la réduction des complications liées à la réactivation du VHB sous chimiothérapie<sup>(6,7)</sup>. Il est important de maintenir ce traitement préemptif **après** l'arrêt de la chimiothérapie car la réactivation virale peut se voir à l'arrêt du traitement par lamivudine dans 25% des cas<sup>(8)</sup>. Les recommandations sur la durée de traitement ne sont pas bien définies mais varient entre 6 et 24 semaines après la fin de la chimiothérapie. Les autres analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (adéfovir, entecavir, ténofovir) n'ont pas encore fait l'objet de résultats publiés dans ce contexte, mais certaines sont à l'étude.

La réactivation du VHB est donc un risque non négligeable pour l'oncologue au moment de l'initiation d'une chimiothérapie. Il convient de dépister les patients porteurs chroniques du VHB en réalisant une sérologie complète avant mise sous traitement. Il ne faut pas oublier de vacciner les patients qui ont une sérologie négative (AgHBs -, AchHBs-, AchHbc-) si possible avant la chimiothérapie pour avoir une meilleure immunogénicité vaccinale. Les porteurs de l'antigène HBs devront être traités avant le début de la chimiothérapie et leurs charges virales VHB surveillées étroitement dès le début du traitement immunosuppresseur et après son arrêt. Les traitements corticoïdes devront être évités si possible. Des études sont en cours pour préciser les stratégies de traitement préemptif optimales, les durées de traitement et la surveillance.

## > Pour le médecin :

- Dépister les porteurs chroniques : sérologie VHB complète avant initiation de la chimiothérapie
- Vacciner en cas de sérologie VHB négative, si possible avant la chimiothérapie
- Traiter systématiquement les porteurs chroniques de l'AgHBs
- Éviter si possible la corticothérapie

## > Pour le patient :

- Se faire vacciner le plus tôt possible
- Éviter les voyages en zone de forte prévalence
- Consulter un médecin et prévenir son oncologue référent en cas de fièvre pendant et même après la fin de la chimiothérapie ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Pol S. [Natural history of hepatitis B infection]. *Presse Med.* 2006 Feb;35(2 Pt 2):308-16.
2. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2004 Apr 5;90(7):1306-11.
3. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Sep;4(9):1076-81.
4. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au WY, Kwong YL, Lie A, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2002 Apr 1;99(7):2324-30.
5. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1742-9.
6. Yeo W, Hui EP, Chan AT, Ho WM, Lam KC, Chan PK, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients with nasopharyngeal carcinoma with lamivudine. *Am J Clin Oncol.* 2005 Aug;28(4):379-84.
7. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2008 Apr 1;148(7):519-28.
8. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut.* 2005 Nov;54(11):1597-603.

## RENCONTRES . . .

### Afinitor® , un nouvel espoir en cas de cancer du rein avancé dont la maladie progresse sous ou après thérapie ciblée anti-VEGF

**Afinitor® (everolimus)** est le premier et seul traitement à avoir démontré une amélioration de la survie sans progression dans le traitement du cancer du rein avancé ou métastatique en progression sous ou après un inhibiteur de la tyrosine kinase de VEGFR, quelque soit le groupe pronostic (selon la classification MSKCC).

Afinitor® réduit le risque de progression de la maladie et de décès de 67 %. Afinitor® est le premier et le seul inhibiteur sélectif de la protéine mTOR en administration orale. La protéine mTOR est une sérine-thérosine kinase dont l'activité est dérégulée dans la majorité des cancers humains. La dose recommandée est d'un comprimé de 10 mg par jour.

Afinitor® est recommandé par quatre grandes sociétés savantes internationales (EORTC, EAU, ESMO, NCCN) comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, après échec d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de VEGFR.

Afinitor® est désormais disponible dans les pharmacies partout en France depuis le 22 mars 2010.

*D'après un communiqué de presse de Novartis*

### Herceptin® (Roche) : nouvelle indication dans l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2+.

Depuis sa première mise à disposition dans le cancer du sein HER2+, il y a dix ans, **Herceptin® (trastuzumab)** a fait l'objet de nombreux développements cliniques en oncologie. Cette année, Herceptin® a obtenu une nouvelle indication dans le cancer gastrique métastatique HER2 positif.

La chimiothérapie a fait peu de progrès depuis 20 ans et le pronostic reste sombre avec une survie globale médiane de l'ordre de 10-11 mois.

Herceptin apporte aujourd'hui une nouvelle option dans les cancers HER2+ qui représentent environ 20 % des cancers gastriques.

La survie globale chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique exprimant fortement HER2 et recevant Herceptin® dans l'étude ToGa (étude de phase III randomisée, en ouvert, multicentrique) a été de 16 mois, contre 11,8 mois pour les patients recevant uniquement la chimiothérapie.

*D'après une conférence de presse de Roche*

### Instanyl® contre les Accès Dououreux Paroxystiques (ADP) en cancérologie

**Le Laboratoire Nycomed** lance le 1<sup>er</sup> spray nasal de fentanyl : une nouvelle solution thérapeutique pour soulager rapidement les accès douloureux paroxystiques (ADP) des patients cancéreux.

Instanyl® est très rapidement absorbé par la muqueuse nasale. Cela permet de soulager très vite la douleur et pendant 60 minutes, soit la durée moyenne d'un ADP. Son mode d'administration est non invasif, et peut être effectué chez tous les patients cancéreux, même souffrant de nausées, de mucite...

Instanyl® est discret et très simple à utiliser.

Les études ont démontré son efficacité, sa rapidité d'action et sa simplicité d'utilisation. Le profil de tolérance est comparable à celui des autres opioïdes.

Instanyl® est mis à disposition des médecins et de leurs patients, en 3 dosages : 50, 10 et 200 µg/dose. La posologie est adaptée à chaque maladie.

**Simple et rapidement efficace, le spray nasal Instanyl® devrait, par sa voie d'administration originale, permettre d'optimiser le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses chroniques et recevant déjà un traitement de fond opioïde.**

*D'après une conférence de presse de Nycomed*

# Stratégie chirurgicale des sarcomes des tissus mous et des tumeurs desmoïdes

SYLVIE BONVALOT, FRANÇOISE RIMAREIX, HATEM BOUZAÏENE

Département de chirurgie, Institut Gustave Roussy

La qualité de la prise en charge chirurgicale des sarcomes est fondamentale car elle conditionne la qualité de vie du patient, en particulier pour les sarcomes de membres, et sa survie globale, en particulier pour les sarcomes tronculaires<sup>[1]</sup>. Des centres de compétences du traitement des « sarcomes » sont actuellement institués en France sous l'impulsion de l'INCA. Des recommandations sont rédigées à la fois en Français<sup>[2]</sup> et en Anglais<sup>[3]</sup>, et sont pour certaines actualisées annuellement. L'objectif de cet article est de faire le point sur les approches chirurgicales actuelles des sarcomes des tissus mous et des tumeurs desmoïdes.

## Sarcomes des tissus mous (STM) des membres

### Recommandations, incidence et impact sur le nombre de chirurgiens « spécialistes »

L'actualisation des recommandations de l'ESMO (European Society of Medical Oncology)<sup>[3]</sup> souligne que le traitement doit être effectué dans des centres spécialisés et que les patients doivent être opérés par un chirurgien spécifiquement entraîné au traitement des sarcomes. La réalité quotidienne est encore loin de ces « recommandations ». Dans l'étude d'Isabelle Ray-Coquard<sup>[4]</sup>, la prescription de la chimiothérapie est conforme aux standard/option/recommandation dans plus de 90 % des cas, celle de la radiothérapie dans plus de 80 % des cas, mais la réalisation de la chirurgie ne l'est que chez environ la moitié des patients, avec des exérèses macroscopiquement

incomplètes une fois sur deux. Cette situation défavorable aboutit à des poursuites évolutives pouvant compromettre la conservation du membre, ou au minimum alourdir très nettement l'importance du geste chirurgical secondaire, avec en particulier la nécessité de lambeau de reconstruction.

Pourtant, la qualité de la chirurgie des STM des membres a peut-être également un impact sur la survie globale. Il est intéressant de comparer les bras de référence « chirurgie seule » des essais (ou méta-analyses) évaluant l'impact d'une chimiothérapie adjuvante. Dans la méta-analyse SMAC rapportée en 1997<sup>[5]</sup>, la survie globale dans le bras « chirurgie seule », était de 59 % à 5 ans. Dans l'étude de l'EORTC (European Organisation of Research and Treatment of Cancer) rapportée dix ans plus tard à l'ASCO 2007<sup>[6]</sup>, la survie globale à 5 ans était de 69 %. Ceci signifie qu'avec une chirurgie mieux intégrée, plus précise et effectuée dans des centres de référence, l'amélioration de la prise en charge chirurgicale a eu un impact sur la survie globale. Axel Le Cesne<sup>[7]</sup> a montré qu'une chimiothérapie adjuvante ne rattrape pas une chirurgie marginale : la survie globale avec ou sans chimiothérapie d'un patient d'exérèse R1 est significativement moins bonne qu'avec une chirurgie R0.

### Actualisation de la démarche diagnostique initiale

Lorsqu'on suspecte un STM des membres, les examens nécessaires sont une IRM et une radiographie standard. En dehors des petites lésions superficielles qui peuvent bénéficier d'une biopsie-exérèse (en évitant une effraction tumorale), les autres lésions profondes et/ou volumineuses relèvent d'une biopsie après l'imagerie<sup>[2,3]</sup>. Dans son actualisation 2010, L'ESMO recommande en première intention une biopsie percutanée, avec un examen extemporané dont l'objectif est d'apprécier la viabilité du tissu prélevé. Néanmoins, une aiguille de taille adaptée doit être utilisée, il s'agit en effet d'une micro-biopsie et non d'une cytologie. On recommande une aiguille de 16 Gauges ou d'une taille supérieure (14 Gauges). L'avantage

## mots-clés

Sarcomes,  
Sarcomes rétro-péritonéaux,  
Desmoïdes,  
Fibromatoses

de réaliser la biopsie percutanée sous échographie ou sous scanner est de pouvoir prélever des zones non nécrotiques. Par rapport aux biopsies chirurgicales, cette technique limite les risques de complications que l'on voyait auparavant, en particulier les risques d'hématome et d'infiltration de la peau par la tumeur, et surtout de cicatrice ectopiques ou dans un axe inadapté. En cas de négativité de la biopsie percutanée, on discute en réunion multidisciplinaire, une deuxième biopsie percutanée, ou éventuellement une biopsie chirurgicale par un chirurgien entraîné. Il faut attendre le résultat anatomopathologique définitif avant de discuter de la démarche thérapeutique. Une relecture des lames en milieu spécialisée paraît nécessaire.

### ■ Démarche thérapeutique

A la suite de l'imagerie et de la biopsie, et en l'absence de métastases, deux situations opposées se distinguent. Soit il s'agit d'une tumeur dont la chirurgie envisagée d'après l'imagerie sera non mutilante, et sans contraintes anatomiques, et on s'orientera vers une chirurgie d'exérèse d'emblée. Les traitements adjuvants seront discutés en post opératoire en RCP. Soit il s'agit d'une tumeur de progression très rapide et/ou d'une chirurgie potentiellement mutilante en raison du volume tumoral ou de la topographie, et on discutera en RCP d'un traitement néo-adjuvant dont le choix sera orienté en fonction du grade, de la topographie tumorale et des comorbidités du patient<sup>[9]</sup>. Selon les cas, on pourra s'adresser à une chimiothérapie intraveineuse ou locorégionale (perfusion de membre isolé sous circulation extra corporelle) ; à une radiothérapie ou à une radio-chimiothérapie. Certains traitements pouvant être effectués de façon séquentielle.

### ■ La chirurgie

Trois facteurs ont permis l'amélioration des possibilités de conservation des membres: l'amélioration des techniques d'exérèses avec des dissections vasculaires et nerveuses plus précises, l'apport des lambeaux de reconstruction et la présence de plasticiens dans l'équipe chirurgicale (*Figure 1*) et la perfusion de membre isolé sous CEC qui est une technique médico-chirurgicale effectuée au bloc opératoire.



#### Technique d'exérèse

La chirurgie effectuée doit être « large » et en un bloc, ce qui signifie qu'il existe une quantité de tissu sain autour de la tumeur qui correspond à la marge de résection. La version 2010 de l'ESMO précise qu'il ne faut pas « voir la tumeur ». En effet, « voir la tumeur » signifie que l'exérèse est marginale. La dissection au contact de la tumeur expose de plus à une effraction tumorale qui est strictement proscrite. En cas de résection fragmentaire, on s'expose en effet à une poursuite

évolutive plus ou moins rapide en fonction du grade. La marge est évaluée de concert par l'anatomopathologiste et le chirurgien<sup>[9]</sup>. Le pronostic local est lié à la marge minimum<sup>[9]</sup>. La quantité de cette marge minimum n'est actuellement pas déterminée de façon précise. L'étude de YANG<sup>[10]</sup> indique qu'aucune récurrence n'a été constatée avec des marges supérieures à un centimètre, avec ou sans radiothérapie postopératoire. Une étude plus récente<sup>[11]</sup> insiste sur le fait que la quantité (en mm) mais également la qualité du tissu qui constitue la marge sont des facteurs tous deux importants: une barrière anatomique type aponévrose, périoste, ou adventice vasculaire est également considérée comme une marge suffisante.



Figure 1

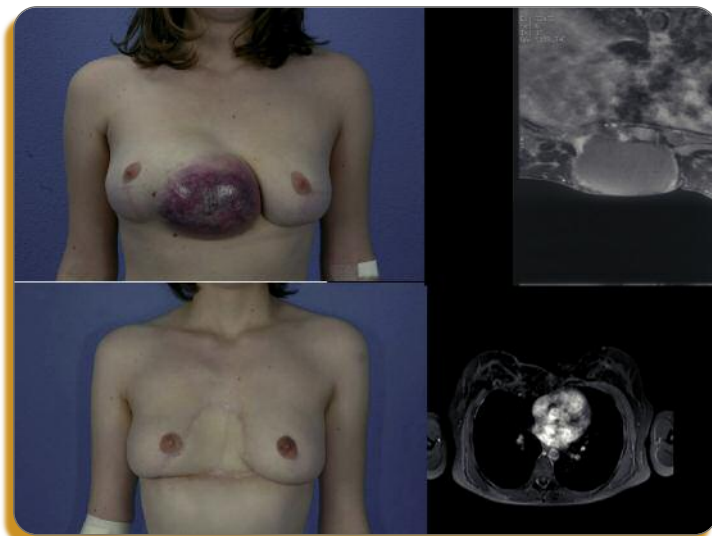


Figure 2



### Lambeaux de reconstruction

La couverture par lambeau présente de multiples avantages après l'exérèse d'un sarcome<sup>[12]</sup> : elle autorise l'exérèse de certains sarcomes tronculaires qui, sans lambeaux ne pouvaient pas être opérés (*Figure 2*); elle permet la chirurgie des récidives en territoire irradié et l'exérèse d'une lésion qui a été biopsiée de manière ectopique ou « drainée ». En effet, dans ce cas, l'exérèse nécessite d'enlever une zone de peau plus importante que la lésion initiale. Il est essentiel de ne pas faire de reconstruction sur une exérèse non carcinologique sous peine de récurrence ou de poursuite évolutive rapide de la lésion, avec « perte » d'une possibilité de reconstruction.



### La perfusion de membre isolé sous circulation extra-corporelle (PIM)

L'objectif est d'obtenir des concentrations médicamenteuses dans le segment anatomique isolé dix à vingt fois supérieures à une chimiothérapie systémique. Le but est de diminuer le volume tumoral ou nécroser la tumeur pour éviter des amputations ou les séquelles fonctionnelles d'une chirurgie large. Cette technique est différente de l'intra-artérielle simple qui ne permet de dépasser la dose maximum tolérable car les médicaments passent dans la circulation générale au bout de quelques révolutions cardiaques. La PIM a été remise d'actualité pour les sarcomes à la suite de la découverte en 1975 du TNF ALPHA, puis de sa production par génie génétique.

Une étude de pilote, rapportée par LIENARD<sup>[13]</sup> sur 39 patients atteints d'un sarcome de membre justifiant d'une amputation, a montré des taux de réponses complètes de l'ordre de 30 %. Cette étude pilote a été confirmée ensuite dans une étude Européenne rapportée par EGGERMONT<sup>[14]</sup> et l'autorisation de mise sur le marché du TNF ALPHA a été obtenue dans cette indication. La dose enregistrée était de 4mg pour le membre inférieur et de 3 mg pour le membre supérieur. Ces doses « fortes » exposaient à des toxicités systémiques non négligeables en cas de fuite du médicament vers la circulation systémique. Une étude multicentrique européenne de phase 2 randomisée a montré qu'il n'y avait pas d'effet dose entre 0,5 et 4 mg pour les taux de réponses mais que le risque de toxicité était faible pour les faibles doses<sup>[15]</sup>.

Récemment, une étude prospective comportant 100 patients qui ont reçu une dose de 1 mg de TNF ALPHA associée à du Melphalan à la dose de 10mg/litre de membre perfusé, a confirmé que le taux de réponses complètes est de l'ordre de 30 % c'est-à-dire identique à celui des doses plus élevées. L'avantage est la disparition de la toxicité systémique et l'allègement de la procédure<sup>[16]</sup>.

## Les tumeurs desmoïdes périphériques

Les fibromatoses agressives périphériques sont un domaine où les indications opératoires sont en cours de réévaluation. Contrairement aux sarcomes, les fibromatoses agressives ne présentent pas de grades histo-pronostiques et les caractéristiques objectivées au microscope optique ne sont pas prédictives de l'évolution. L'imagerie conventionnelle par IRM ne semble pas non plus donner d'information sur l'évolutivité<sup>[17]</sup>. Jusque vers les années 2000, le standard était d'opérer les patients en première intention lorsque c'était possible. L'adjonction d'une radiothérapie était discutée en fonction de l'âge du patient et de la qualité des marges. Une radiothérapie exclusive était proposée en cas de tumeur non résécable.

Plus récemment, des études ont remis en cause l'importance d'obtenir des marges négatives y compris sur des tumeurs primitives soulignant que cela pouvait entraîner une morbidité et des séquelles fonctionnelles inutiles<sup>[18]</sup>. Il a été constaté que des tumeurs pouvaient ne pas récidiver tout en étant R1, et inversement récidiver en étant R0. Cela indiquait que les caractéristiques intrinsèques de ces tumeurs et de l'hôte étaient peut être plus importantes que le caractère élargi de la chirurgie. L'accroissement de l'utilisation de traitement néo-adjuvant a permis d'observer des stabilisations prolongées qui ont remis en cause le choix systématique de la chirurgie première lorsqu'elle était possible<sup>[19]</sup>. En 2008, une étude a montré que des fibromatoses périphériques primitives délibérément surveillées, ne présentaient pas d'évolution dans environ 50 % des cas<sup>[20]</sup>. Cette étude a été confirmée par une série bicentrique plus large et la moitié étaient effectivement non évolutifs après une progression initiale<sup>[21]</sup>.

Sous le même vocable se distinguent deux variétés de maladies différentes : l'une « évolutive » qui justifie des traitements éventuellement combinés et l'autre « latente » qui laisse la possibilité d'une surveillance simple afin d'éviter des traitements agressifs chirurgicaux ou par radiothérapie. Il a été montré que les tumeurs qui présentent une mutation de la bêta-cathénine ont une évolution moins favorable que celles qui n'en présentent pas<sup>[22]</sup>. Néanmoins, il est probable que ces mutations ne soient pas les seules responsables de l'évolutivité de la maladie, car elles sont présentes dans 90 % des tumeurs, alors que les patients évolutifs ne représentent qu'environ la moitié des cas.

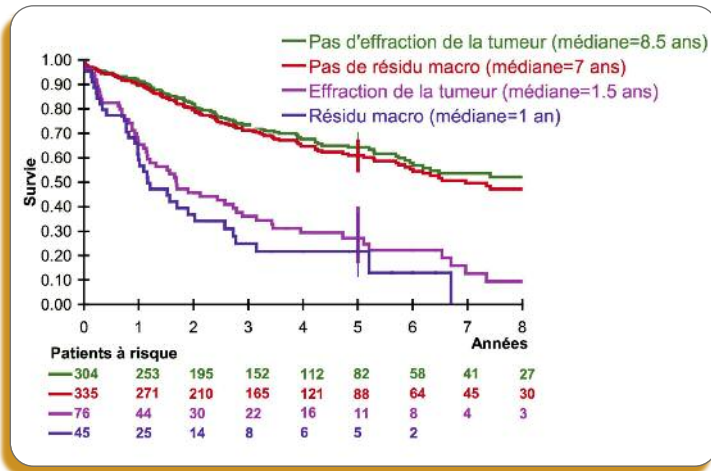


Figure 3 : Survie globale des sarcomes rétro-péritonéaux avec ou sans effraction tumorale<sup>(23)</sup>

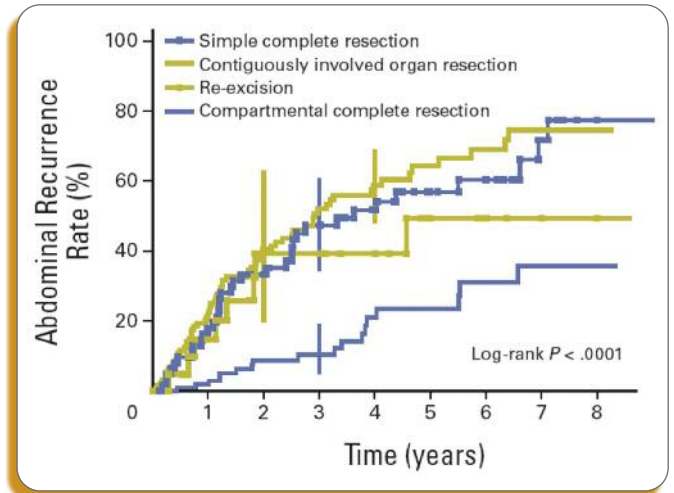


Figure 4 : Survie globale des sarcomes rétro-péritonéaux en fonction du type d'exérèse<sup>(23)</sup>

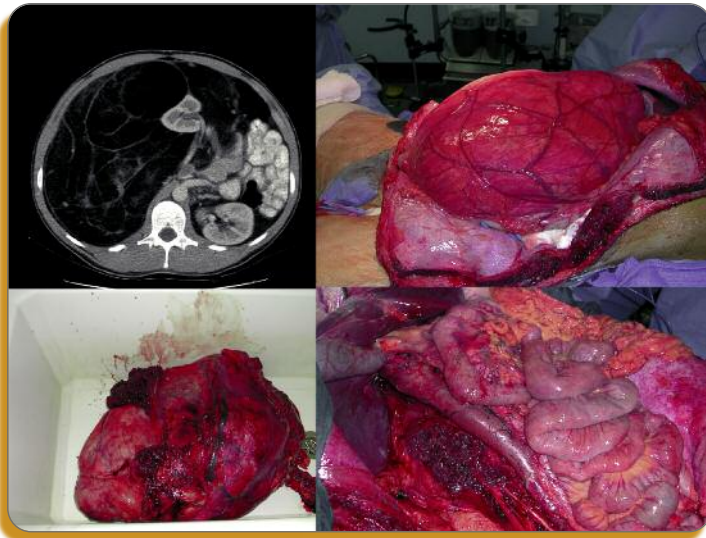


Figure 5

## Sarcomes des tissus mous tronculaires et rétro-péritonéaux

Les sarcomes rétro-péritonéaux sont des localisations rares des sarcomes des tissus mous et représentant environ 10 % des sarcomes. Le rôle de la chirurgie est essentiel car les patients décèdent dans la majorité des cas de l'évolution locale ou péritonéale de la maladie, contrairement aux sarcomes de membres qui peuvent subir une amputation en cas de récurrence locale.

Le débat porte actuellement sur l'extension de la chirurgie et sur le bénéfice potentiel d'une radiothérapie complémentaire. En dehors des registres, il y a peu d'études chirurgicales de taille

importante. L'ensemble de ces études insistent sur l'importance du caractère macroscopiquement complet de l'exérèse. Mais la taille et la situation anatomique de ces tumeurs induisent une chirurgie complexe et souvent marginale. C'est pourquoi les survies sans récurrence locale à cinq ans s'échelonnent de 40 à 60 % et les survies globales de 40 à 60 % à 5 ans<sup>(23,24)</sup>. La technique opératoire classique consiste en une exérèse monobloc sans effraction tumorale (Figure 3), ce qui est précisément le problème compte tenues des extensions dans les défilés anatomiques (arcade crurale, trou obturateur, échancre sciatique et trou de conjugaison). L'effraction tumorale est un facteur très péjoratif qui entraîne une survie globale comparable à celle des patients qui ont un reliquat macroscopique (Figure 4)<sup>(23)</sup>.

La chirurgie « compartimentale » qui emporte la tumeur et les organes de voisinage (afin d'optimiser les marges) est une technique nouvelle élaborée par analogie avec les STM des membres où l'on sait que l'énucléation simple conduit à un risque de récurrence élevé (Figure 5). Dans deux études récentes<sup>(23,24)</sup>, cette approche chirurgicale améliore de manière très significative le contrôle local des patients. Le plus souvent, il s'agit de réséquer la tumeur avec en avant le mésocôlon et le côlon (marge antérieure), en arrière le psoas ou son aponévrose (marge postérieure), et le rein qui est le plus fréquemment inclus dans la lésion.

La morbi/mortalité de cette chirurgie « compartimentale » a été étudiée dans une étude bi-centrique récente<sup>(25)</sup>. La morbidité chirurgicale est de 12 % et la mortalité de 3 %, ce qui est comparable aux autres chirurgies lourdes. Elle confirme une diminution très significative du taux de récurrences locales (évalué à 22 % à 5 ans) avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de

65 %. Dans certains sites privilégiés, les techniques de reconstruction permettent de cumuler les résultats oncologiques et la qualité de vie des patients. Là aussi, la présence d'un plasticien dans l'équipe est fondamentale. Un essai de phase III va prochainement évaluer l'impact d'une radiothérapie préopératoire (EORTC 62 092).

## Conclusion

La chirurgie des sarcomes des tissus mous nécessite une équipe de chirurgiens oncologues très spécialisés ainsi que des chirurgiens plasticiens, au sein d'une structure assurant une prise en charge multidisciplinaire et l'évaluation de ses propres résultats. L'indication et la planification du geste opératoire sont essentielles : d'une chirurgie très large « compartimentale » dans le cas des sarcomes rétro-péritonéaux à une chirurgie « à la carte » en fonction de la biologie moléculaire dans le cas des tumeurs desmoïdes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL et al. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surg*. 2007 Jun; 245(6):952-8
- Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Sarcomes des tissus mous et ostéosarcomes. Standards, Options et Recommandations*, vol. 1. Paris : 1995. Actualisation 2006 : site [www.gsf-geto.org](http://www.gsf-geto.org)
- Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY; ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May; 20 Suppl 4:132-6.
- Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2004 Feb; 15(2):307-15.
- Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet*. 1997 Dec 6; 350(9092):1647-54.
- P. J. Woll, M. van Glabbeke, P. Hohenberger, A. Le Cesne, A. Gronchi, H. J. Hoekstra, et al. EORTC Soft Tissue & Bone Sarcoma Group: Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): Interim analysis of a randomised phase III trial *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 10008
- A. Le Cesne, M. Van Glabbeke, P. J. Woll, V. H. Bramwell, P. G. Casali, H. J. Hoekstra, et al. The end of adjuvant chemotherapy (adCT) era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma (STS): Pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 10525)
- Gronchi A, Olmi P, Casali PG. Combined modalities approach for localized adult extremity soft-tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 Aug; 7(8):1135-44
- Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14(5):1679-89
- Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16 : 197-203
- Bonvalot, Dunant, Rimareix et al. Quality of surgical margins and local recurrence in primary extremity soft tissue sarcoma (STS). *J Clin Oncol* 26: 2010 (suppl; abstr 10068)
- Rimareix F, Bonvalot S. *Sarcomes des tissus mous de l'adulte p 213 - 235 in Manuel de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, (Sauramps Medical 2009)*
- Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10(1):52-60
- Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Kroon BB, Schlag PM, Lienard D, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996; 224(6):756-64
- Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, Stoeckle E, Le Pêcheux C, Vanel D, et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol*. 2005 Jul; 16(7):1061-8.
- Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S, Le Pêcheux C, Boulet B, Terrier P, et al. Hyperthermic Isolated Limb Perfusion in Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma and Progressive Desmoid-Type Fibromatosis with TNF 1 mg and Melphalan (T1-M HILP) Is Safe and Efficient. *Ann Surg Oncol*. 2009 Oct 15.
- Castellazzi G, Vanel D, Le Cesne A, Le Pêcheux C, Caillet H, Bonvalot S. Can the MRI signal of aggressive fibromatosis be used to predict its behavior? *Eur J Radiol*. 2009 Feb; 69(2):222-9.
- Phillips SR, A'Hern R, Thomas JM. Aggressive fibromatosis of the abdominal wall, limbs and limb girdles. *Br J Surg*. 2004; 91(12):1624-9.
- Lev D, Kotilingam D, Wei C, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, et al. Optimizing treatment of desmoid tumors. *J Clin Oncol*. 2007 May 1; 25(13):1785-91.
- Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V, Rimareix F, Missenard G, Oberlin O, et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Apr; 34(4):462-8.
- Fiore M, Rimareix F, Mariani L, Domont J, Collini P, Le Pêcheux C, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep; 16(9):2587-93.
- Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, Habeeb S, Bolshakov S, Mayordomo-Aranda E, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol*. 2008 Nov; 173(5):1518-27.
- Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1; 27(1):31-7.
- Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1; 27(1):24-30.
- Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, Causeret S, Colombo C, Mariani L, et al. Aggressive surgery in Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma is safe if carried out at high-volume centers and is associated to an improved local control. *Ann Surg Oncol* 2009 in press

# Traitement adjuvant des cancers bronchiques non à petites cellules opérables

JULIEN HADOUX, BENJAMIN BESSE - Département de Médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Les cancers bronchiques représentent le 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en incidence en France avec 25000 nouveaux cas estimés en 2009 et le 1<sup>er</sup> cancer en termes de mortalité avec 22144 décès en 2007<sup>(1)</sup>. La chirurgie, traitement curatif de référence des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), peut être proposée à près de 30 % des patients,

et ses résultats sont directement liés à l'extension initiale : la survie à 5 ans s'échelonne de 25% pour les tumeurs de stades anatomo-pathologiques IIIA à 73 % pour les stades IA<sup>(2)</sup>. L'association à un traitement cytotoxique systémique adjuvant permet en théorie d'éradiquer une composante micro-métastatique, et donc d'augmenter la survie. Depuis

l'essai IALT en 2003<sup>(3)</sup>, la chimiothérapie adjuvante à base de platine s'est imposée en post opératoire en cas de stades II à IIIA et se discute dans les stades IB. Nous aborderons les indications et modalités de la chimiothérapie adjuvante ainsi que les perspectives en termes de biomarqueurs et thérapies ciblées.

Essais	Nb de patients	Stade	Chimiothérapie	Suivi median (mois)	Bénéfice à 5 ans (%)	Hazard Ratio [IC 95%]	p
ALPI (4)	1209	I-IIIa	MVdP*	64.5	3	0,96 [0,81- 1,13]	0,589
IALT (3;5)	1867	I-IIIa	Vincap or EP*	56 90	4	0,86 [0,76 - 0,98] 0,91 [0,81 - 1,02]	0,03 0,1
BLT (6)	381	I-IIIa	A base de platine	34.6	-2 (2 ans)	1,02 [0,77 - 1,35]	0,90
JBR10 (7;8)	482	IB-II	VnrP	61.2 111.6	11 15	0,69 [0,52 - 0,91] 0,78 [0,61- 0,99]	0,04 0,04
CALGB (9)	344	IB	PacCb	74	2	0,83 [0,64- 1,08]	0,125
ANITA (10)	840	IB-IIIa	VnrP*	76	9	0,8 [0,66-0,96]	0,017
NATCH (11)	420	IA(T>2cm), IB, II and T3N1	PacCb	51	1.5	0,99 [0,75- 1,3]	0,93
META- ANALYSES							
LACE (12)	4584	I-IIIa	A base de platine	62.4	5	0,89 [0,82- 0,96]	0,005
IGR-MRC (13)	8147	I-IIIa	A base de platine (22/30 essais)	-	4	HR= 0,87, [0,81-0,93]	<0,0000001

**Tableau 1 : Résultats des essais adjuvants**

Abreviations: EP, etoposide/cisplatine; ALPI, Adjuvant Lung Project Italy; MVdP, mitomycine/vindesine/cisplatine; IALT, International Adjuvant Lung Trial; Vincap, vinorelbine, vindesine, ou vinblastine/cisplatine; BLT, Big Lung Trial; BR10: from NCIC-CTG, National Institute of Canada Clinical Trials Group; VnrP, vinorelbine/cisplatine; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; PacCb, paclitaxel/carboplatin; ANITA, Adjuvant Navelbine International Trialist Association; LACE, Lung Adjuvant Ciplatin Evaluation; \* Radiothérapie adjuvante optionnelle.

## Essais adjuvants et méta-analyses

La plupart des grands essais de chimiothérapie adjuvante dans les CBNPC opérés incluait des patients de moins de 75 ans, PS 0 ou 1, présentant une tumeur de stade I à IIIA qui étaient randomisés à moins de 8 semaines de la résection complète entre 3 à 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine et une surveillance simple. Trois de ces essais ont montré un bénéfice de la chimiothérapie sur la survie à 5 ans de 4 à 11 % (Hazard Ratio (HR)=0,69 à 0,91) (Tableau 1).

A partir des données individuelles de 5 essais évaluant le bénéfice d'une chimiothérapie à base de cisplatine (IALT, BLT, ANITA, JBR10 et ALPI), l'analyse poolée LACE<sup>(12)</sup>, sur données individuelles de 4584 patients, avec un suivi médian de 62,4 mois, montre un

bénéfice absolu en survie de 5,3 % à 5 ans, ce qui correspond à un HR de 0,89 (IC 95% 0,82-0,96,  $p=0,005$ ) en faveur de la chimiothérapie adjuvante.

La méta-analyse IGR-MRC actualisée<sup>(13)</sup>, avec 8447 patients, retrouvait également un gain en survie globales à 5 ans en faveur de la chimiothérapie adjuvante de 4 % correspondant à un HR de 0,86, (IC 95% 0,81-0,92,  $p<0,001$ ).

Enfin, l'expérience japonaise avec l'Uracil plus tegafur (UFT)<sup>(14)</sup> a donné lieu à une méta-analyse sur données individuelles rassemblant 2003 patients dont 83,8% avaient un adénocarcinome et dont 98,8% étaient stade I ou II (dont 96% de N-) montrait une survie à 5 ans de 81,8% contre 76,5% dans le bras chirurgie seule (35 % des patients recevaient UFT 1an et 65% pendant 2 ans) avec un à HR de 0,74 (IC 95% 0,61-0,88,  $p=0,001$ ). Notons que cette modalité thérapeutique n'est pratiquement pas utilisée en France et que l'extrapolation de ces résultats à une population caucasienne est impossible.

## Modalités et indications de la chimiothérapies, biomarqueurs et facteurs prédictifs

### Modalités de la chimiothérapie

Selon les Standards, options et recommandations (SOR) 2007, le schéma le mieux validé consiste en cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> au J1 + vinorelbine 25mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire avec reprise au J28 pour un total de 4 cycles débuté moins de 8 semaines après la résection complète. En effet, l'activité des agents combinés au cisplatine a été évaluée dans la méta-analyse LACE, l'activité de l'association vinorelbine-cisplatine (HR = 0,80; IC 95% = 0,70-0,91) semblait supérieure à etoposide/vinca-alcaloïdes-cisplatine

0,93; 0,80-1,07) ou aux autres combinaisons (0,98; 0,84-1,14). Il existe néanmoins un biais important : les patients du bras cisplatine-vinorelbine recevait plus de cisplatine que les patients des autres bras. En cas de contre-indication au cisplatine, c'est l'association paclitaxel/carboplatine qui est la mieux étudiée en phase adjuvante.

### Indications et bénéfices selon les stades

Les données sur lesquelles nous raisonnons sont issues d'études utilisant une classification TNM ancienne. Selon les SOR 2007, la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine est une option dans les stades IB, un standard dans les stades II et IIIA après résection complète. Dans la méta-analyse LACE, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante était différent en fonction des stades avec des HR de 1,41 (95% CI = 0,96-2,09) pour les stades IA, 0,93 (0,78-1,10) pour les stades IB, 0,83 (0,73-0,95) pour les stades II, et 0,83 (0,73-0,95) pour les stades III. Une taille supérieure à 4 cm a été suggérée comme pertinente pour sélectionner les stades IB éligibles à une chimiothérapie, sur des études de sous groupe de 2 essais (CALGB et JBR10). En raisonnant sur les nouveaux stades IB (TNM 2009, tumeurs de 5 cm ou plus), il semble raisonnable de retenir à ce jour l'option d'une chimiothérapie adjuvante.

### Biomarqueurs

De multiples biomarqueurs ont été testés pour prédire quels sous-groupes allaient réellement bénéficier de la chimiothérapie adjuvante (facteur prédictif). ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementation group1) est une enzyme impliquée dans la réparation des lésions de l'ADN induites par le cisplatine. Son expression en immuno-histochimie (IHC) a été étudiée sur 761 tumeurs provenant de l'étude

IALT<sup>(15)</sup>. La survie globale des patients présentant une tumeur ERCC1 négative (56% des cas) était significativement améliorée par la chimiothérapie à base de cisplatine (HR = 0,65 ; IC 95%,50-0,86,  $P=0,002$ ), alors qu'elle n'était pas modifiée pour les patients présentant une tumeur ERCC1 positive avec ou sans chimiothérapie adjuvante (HR = 1,14 ; IC 95% ; 0,84-1,55,  $p=0,40$ ).

L'expression de ERCC1 est donc un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie adjuvante. L'expression de la beta-tubuline de classe III a été étudiée en immuno-histochimie sur 482 tumeurs issues de l'étude JBR10<sup>(16;17)</sup>. La surexpression de cette sous unité du micro tubule est associée à un risque de décès plus important chez les patients traités par chirurgie seule HR= 1,72 (IC 95% , 1,02-2,88;  $p = 0,04$ ). Il s'agit d'un facteur pronostic dont l'effet délétère est gommé par la chimiothérapie adjuvante par cisplatine - vinorelbine avec un risque de décès qui est semblable quelle que soit le taux d'expression de beta-tubuline de classe III dans le groupe traité HR=1,11 (IC 95%, 0,65-1,88;  $p = 0,7$ ). D'autres gènes candidat sont décrits (RRM1, MSH2...) mais ces résultats doivent être validés dans le cadre d'essais prospectifs.

## Traitement adjuvant et thérapies ciblées

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase d'EGFR ont été évalués dans une étude ouverte non randomisée incluant 150 patients avec tumeurs mutées EGFR dont 26 ont reçu de l'erlotinib et 26 du gefitinib pour une durée médiane de 16 mois, les auteurs rapportent une survie sans rechute de 43 mois, mais aucune autre conclusion n'est possible à partir de cette étude non randomisée<sup>(16)</sup>. Nous attendons prochainement les résultats de 2 études de phase 3 randomisées

qui ont évalué l'intérêt du traitement adjuvant par erlotinib (étude RADIANT) ou gefitinib (étude BR 19) pendant 2 ans après résection complète chez les patients présentant une tumeur EGFR positive en IHC. La mise en évidence de facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie comme ERCC1 dans l'étude IALT en adjuvant d'une part et l'existence de mutations EGFR prédictives de la réponse à l'erlotinib, a poussé l'IFCT à mettre en place l'essai TASTE/IFCT-0801 qui randomise les patients opérés d'un CBNPC non épidermoïde stade II et IIIA non N2 entre chimiothérapie adjuvante par cisplatine/pemetrexed et chimiothérapie adjuvante « à la carte » : les patients avec tumeur mutée EGFR seront traités par erlotinib durant 1 an tandis que les patients ne présentant pas la mutation, ne recevront de la chimiothérapie que si leur tumeur est ERCC1 négatif, les autres bénéficieront d'une simple surveillance. Cet essai permettra de savoir si une stratégie de

personnalisation de la prise en charge permet d'obtenir une meilleure survie sans récurrence. Enfin, les anti-angiogéniques sont actuellement en essai de phase 2/3 en adjuvant dans les études ECOG 1505 (bevacizumab) et IFCT 0703 (pazopanib). L'étude IFCT 0703 a l'originalité d'évaluer une molécule orale (pazopanib) chez les patients opérés pour une tumeur de stade I (TNM 2010), soit de 5 cm ou moins qui ne sont en règle pas éligibles pour une chimiothérapie avec sels de platine.

## Conclusion

La chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine a démontré son efficacité quand elle est débutée dans les 8 semaines suivant une résection complète d'un CBNPC stade IB à IIIA. Le schéma le mieux validé lui associe la vinorelbine. L'identification de biomarqueurs et le développement des

thérapies ciblées a entraîné la mise en route d'essais cliniques utilisant ces nouveaux éléments afin d'améliorer la survie globale des patients en personnalisant la prise en charge. Ainsi, les modalités de traitements adjuvants des CBNPC seront probablement amenées à évoluer dans les prochaines années. ■

### Points clés

- Chimiothérapie adjuvante = standard dans les stades II et IIIA et recommandée dans les stades IB (classification TNM 2009).
- Chimiothérapie associant cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> J1 et vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J14 J21, 4 cycles J1=J28 en l'absence de contre-indication.
- À débiter dans les 8 semaines après la chirurgie.
- L'inclusion dans un essai thérapeutique est souhaitable

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Guerin S, Hill C. [Cancer epidemiology in France in 2010, comparison with the USA]. *Bull.Cancer*. 2010;97:47-54.
2. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et coll. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac.Oncol*. 2007;2:694-705.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et coll. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med*. 2004;350:351-60.
4. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et coll. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J.Natl.Cancer Inst*. 2003;95:1453-61.
5. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP et coll. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J.Clin.Oncol*. 2010;28:35-42.
6. Waller D, Peake MD, Stephens RJ et coll. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur.J.Cardiothorac.Surg*. 2004;26:173-82.
7. Butts CA, Ding K, Seymour L et coll. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J.Clin.Oncol*. 2010;28:29-34.
8. Winton T, Livingston R, Johnson D et coll. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med*. 2005;352:2589-97.
9. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA et coll. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J.Clin.Oncol*. 2008;26:5043-51.
10. Douillard JY, Rosell R, De LM et coll. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-27.
11. Massuti B, Sanchez JM, Alonso G et coll. Assessing the value of preoperative chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: mature data and prognostic factors analysis of a Phase III randomized trial of surgery alone vs preoperative Paclitaxel/Carboplatin (PC) vs postoperative PC. Final NATCH data. A Spanish Lung Cancer Group Trial. *Eur.J Cancer* 2009;7:12.
12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et coll. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3552-9.
13. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010.
14. Hamada C, Tsuboi M, Ohta M et coll. Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer: an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Thorac.Oncol*. 2009;4:1511-6.
15. Olausson KA, Dunant A, Fouret P et coll. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N.Engl.J.Med*. 2006;355:983-91.
16. Seve P, Lai R, Ding K et coll. Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: analysis of NCIC JBR.10. *Clin.Cancer Res*. 2007;13:994-9.
17. Zalcman G, Levallet G, Bergot E et coll. Evaluation of class III beta-tubulin (bTubIII) expression as a prognostic marker in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by perioperative chemotherapy (CT) in the phase III trial IFCT-0002. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27:7526.

# Analgésie locorégionale en douleur cancéreuse

PASCAL FANGIO - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Institut Gustave Roussy, Villejuif

La majorité des patients cancéreux douloureux est correctement soulagée par la prescription d'antalgiques par voie systémique selon les 3 paliers de l'OMS. Néanmoins, une minorité croissante de patients cancéreux a des douleurs réfractaires ou des effets indésirables aux opioïdes. Dans ces cas, le recours à des techniques d'analgésie locorégionale issues de l'anesthésie permettrait de soulager ces patients<sup>(1)</sup>. L'analgésie locorégionale sous-entend les blocs nerveux centraux (épiduraux et intrathécaux) et périphériques (plexiques et tronculaires).

## Analgésie spinale

### Les opioïdes par voie périmédullaire

En 1979, Wang a obtenu une analgésie complète de près de 24h sans dépression respiratoire après injection de 1 mg de morphine intrathécale chez des malades cancéreux réfractaires à la morphine par voie intraveineuse. Cette expérience faisait suite à la découverte des récepteurs opioïdes localisés dans la corne postérieure de la moelle<sup>(2)</sup>. L'administration périmédullaire de morphine est très puissante et nécessite une adaptation précise des doses. Le rapport d'équianalgésie par rapport à la morphine par voie intraveineuse est de 1:10 pour la voie péridurale et 1:100 pour la voie intra-

thécale. La morphine est l'opioïde de choix car son hydrophilie lui confère une excellente biodisponibilité spinale avec une extension de l'analgésie à l'ensemble des récepteurs opioïdes spinaux et supra-spinaux, ainsi qu'une durée d'action prolongée<sup>(3)</sup>. Le fentanyl et le sufentanil sont surtout utilisés en anesthésie pour leur délai d'action court, mais leur forte liposolubilité diminue leur biodisponibilité spinale du fait d'une résorption rapide vers la circulation systémique, et l'analgésie de courte durée est limitée aux métamères proches du site d'injection.

### Autres antalgiques

De nombreuses autres molécules sont souvent associées aux opioïdes, permettant d'avoir une synergie antalgique avec comme conséquence directe une diminution des quantités d'opioïdes et donc de leurs effets indésirables, moins de phénomène de tolérance, mais aussi une meilleure activité antalgique sur les douleurs neuropathiques<sup>(4)</sup>.

Les anesthésiques locaux de la famille des amides (lidocaïne, bupivacaïne et ropivacaïne) sont utilisés à faible concentration afin de limiter leur toxicité neuro-cardiaque et la puissance du bloc moteur et sympathique. Ils agissent en inhibant la propagation du potentiel d'action au niveau neuronal par blocage des canaux sodiques.

Le ziconotide (Prialt®) est un antagoniste des canaux calciques qui régulent la transmission nociceptive au niveau

médullaire. Contrairement aux anesthésiques locaux il ne bloque que les voies nociceptives et n'a donc aucun effet sur les voies motrices et végétatives. De plus, contrairement aux opioïdes, il n'y a pas de phénomène de tolérance. Néanmoins il est d'utilisation difficile et plus de 30% des patients traités sont sortis des études pour des effets secondaires neurologiques centraux. D'autres molécules sont utilisées en seconde intention en cas d'échec, de contre-indications ou d'effets secondaires aux traitements de première intention, on peut citer les alpha2-agonistes (clonidine), le baclofène et la kétamine.

### Principes d'administration périmédullaire

On entend par analgésie spinale ou périmédullaire, soit une administration de molécules dans l'espace péridural donc extradural situé entre la dure-mère et le ligament jaune vertébral, soit en intrathécal donc sous-arachnoïdien directement dans le liquide cérébrospinal (*Figure 1*).

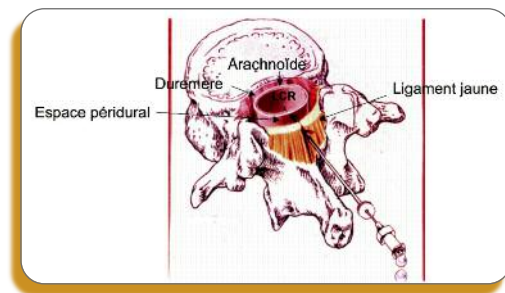


Figure 1 : Vertèbre lombaire

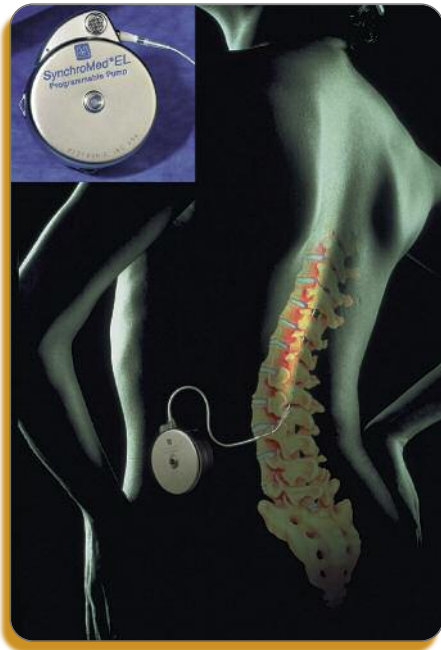


Figure 2 : Pompe programmable pour administration intrathécale

Les antalgiques sont administrés par l'intermédiaire d'un cathéter permettant à la fois une infusion continue et fractionnée. Le cathéter est généralement tunnelisé sous la peau afin d'augmenter sa durée d'utilisation et de diminuer le risque d'infection locale. Il est relié soit à une chambre implantable perfusée via une aiguille de Huber®, soit à une pompe implantée programmable avec réservoir rechargeable sous-cutané (Synchromed II de la société Medtronic®) (Figure 2). La chambre implantable et la pompe implantée sont généralement localisées sous la paroi abdominale (Figure 3). Un soulagement est obtenu chez plus de 85% des patients, les principaux effets secondaires sont ceux liés aux opioïdes. Les risques d'infection locale, cérébrospinale et systémique sont faibles en cas de tunnelisation voire exceptionnels pour les pompes implantées<sup>(5)</sup>.



Figure 3 : Programmeur de pompe implantée sous la paroi abdominale

### Quelle technique choisir ?

La voie péridurale exposerait à un risque accru de granulome inflammatoire à l'extrémité du cathéter, source d'inefficacité et de douleurs rachidiennes. L'incidence des déplacements du cathéter est également plus importante. L'analgésie est dite suspendue car limitée aux métamères sus et sous-jacents au point d'insertion du cathéter alors que la voie intrathécale permet non seulement une analgésie complète sous-jacente au point d'entrée du cathéter, mais également sus-jacente grâce à la diffusion rostrale de la morphine dans le liquide cérébrospinal. Enfin du fait des quantités équianalgiques plus importantes de morphine et d'anesthésiques locaux, la voie péridurale ne permet pas l'utilisation de pompe implantée permettant d'autonomiser les patients, le volume du réservoir étant limité à 40 ml.

En pratique, si l'espérance de vie est inférieure à 3 mois on peut préférer la mise en place d'un cathéter péridural voire intrathécal tunnelisé, soit extériorisé soit au mieux relié à une chambre implantable. Lorsque l'espérance de vie est importante, le cathéter intrathécal sera toujours préféré et si possible relié à une pompe implantée<sup>(6)</sup>.

## Analgésie périneuronale

### Indications

L'analgésie par blocs nerveux périphériques est une technique largement utilisée par les anesthésistes en chirurgie orthopédique. La mise en place de cathéters périnerveux plexiques ou tronculaires permet de prolonger l'analgésie en postopératoire. Son efficacité antalgique est supérieure à la PCA de morphine intraveineuse en particulier lors des mobilisations permettant une rééducation précoce dès la sortie de la salle d'opération<sup>(7)</sup>. Le repérage du nerf se fait en fonction du site que l'on souhaite analgésier. Il fait appel à des connaissances anatomiques et à la neurostimulation. Le repérage peut également se faire à l'aide de l'échographie qui, couplée à la neurostimulation, augmente la précision de la ponction et limite le risque de lésion neurologique. En dehors de la chirurgie de membres en particulier carcinologique, le recours à cette technique a aussi permis de soulager des patient ayant des douleurs intenses et/ou rebelles des membres d'origine cancéreuse<sup>(8)</sup>. Ces blocs nerveux périphériques font appels soit à des infiltrations uniques d'anesthésiques locaux de longue durée d'action, soit le plus souvent à une perfusion continue via un cathéter périnerveux.

### Anesthésiques locaux

En règle générale on utilise des anesthésiques locaux de longue durée d'action et en faible concentration afin de permettre une bonne analgésie tout en limitant le bloc moteur. La ropivacaïne (Naropéine®) utilisée à la concentration de 2mg/ml est le produit de référence car elle associe aux précédentes qualités une moindre toxicité systémique en cas de surdosage ou de passage vasculaire accidentel.

Le mode d'administration qui offre le meilleur rapport efficacité-risque est l'association d'une perfusion continue et de bolus contrôlés par le patient. Le débit continu assure une analgésie permanente en particulier au repos et la nuit, les doses supplémentaires à la demande permettent de contrôler les temps douloureux en particulier à la mobilisation tout en respectant le délai d'action d'au minimum 20 minutes<sup>(9)</sup>.

### ■ Limites et événements indésirables

L'analgésie par cathéters périmerveux est parfois mise en échec soit du fait d'un déplacement du cathéter et ce d'autant plus que la durée d'utilisation se prolonge, soit du fait de l'insuffisance de recouvrement de la région

douloureuse par le bloc nerveux<sup>(10)</sup>. Par exemple, l'innervation sensitive pluri-nerveuse du genou (nerfs fémoral, sciatique et obturateur) limite parfois l'efficacité du bloc continu du nerf fémoral.

En dehors des rares accidents aux anesthésiques locaux, les principaux effets indésirables sont la toxicité nerveuse et les infections. Près de 10% des patients présentent des paresthésies totalement réversibles en quelques mois. Quant au risque infectieux, il est d'autant plus faible que la pose du cathéter a été réalisée dans des conditions d'asepsie chirurgicale rigoureuses, qu'une tunnelisation a été réalisée et qu'une surveillance régulière du point de ponction est établie. Le cathéter peut ainsi être laissé en place plusieurs semaines voire mois<sup>(1, 8)</sup>.

## Conclusion

L'analgésie locorégionale est une technique très efficace pour le contrôle des symptômes douloureux, il faut savoir y penser lorsque l'adaptation optimale des traitements opioïdes par voie générale est insuffisante ou s'accompagne d'effets indésirables. Ces techniques doivent être proposées très tôt dans l'évolution de la maladie cancéreuse et non uniquement en phase palliative, d'autant plus que les pompes implantables permettent de rendre une autonomie aux patients. Des recommandations ont été établies par une conférence de consensus nord-américaine<sup>(4)</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Chambers WA. Nerve blocks in palliative care. *Br J Anaesth* 2008; 101: 95-101.
2. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man *Anesthesiology* 1979; 50: 149-51.
3. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opiates. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
4. Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, et coll. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery-Report of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 540-63.
5. Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD005178.
6. Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, et coll. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med* 2004; 5: 239-47.
7. Capdevilla X, Barthelet Y, Biboulet P, et coll. Effects of perioperative technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 8-15.
8. Fischer HB. Peripheral nerve blocks for cancer pain. *Curr Anaesth Crit Care* 2001; 12: 309-14.
9. Eledjam JJ, Cuvillon P, Capdevilla X, et coll. Postoperative analgesia by femoral nerve block with ropivacaine 0.2% after major knee surgery: continuous vs patient-controlled techniques. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 604-11.
10. Fuzier R, Fourcade O. Cathéter nerveux périphérique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25: 84-8.

## ENQUÊTE . . .

### La fatigue, 1<sup>er</sup> effet indésirable cité par les patients atteints de cancer sous traitements... et par les professionnels de santé.

Patients et professionnels de santé sont unanimes : la fatigue est le premier effet indésirable chez les malades atteints d'un cancer sous traitement. C'est l'un des principaux enseignements de l'enquête « **Regards Croisés** » réalisée en 2009, par les **laboratoires AMGEN**, auprès de 300 patients atteints de cancers, (poumon, colorectal ou hémopathie non myéloïde, sous chimiothérapie), de 250 médecins et de 109 infirmières.

Par ailleurs, les patients sont satisfaits de leur relation avec les professionnels de santé, et notamment de la prise en charge de leur fatigue.

A cet égard, de nouveaux traitements ont émergé ces 15 dernières années, notamment issus de la biotechnologie, plus efficaces et avec moins d'effets secondaires.

Des progrès restent encore à faire.

Les professionnels de santé estiment nécessaire de disposer de traitements efficaces, contre la fatigue et contre l'anémie chimio-induite, qui s'intègrent facilement dans la vie quotidienne du patient et dans son planning de chimiothérapie.

Des « traitements existent contre l'anémie, ce qui permet notamment de prendre en charge la fatigue qui en résulte. C'est la grande fatigue chronique qui reste difficile à enrayer ». « Mais il n'y a pas de molécule miracle anti-fatigue chronique » regrette Pascal Dielenseger, présidente de l'AFIC (Association Française des Infirmier(e)s en Cancérologie).

Amgen est un laboratoire engagé par des médicaments issus des biotechnologies dans la prise en charge du cancer et de l'anémie chimio-induite, qu'il s'agisse de la première érythropoïétine recombinante pour traiter l'anémie, du premier facteur de croissance des globules blancs contre les neutropénies chimio-induites et plus récemment du premier facteur de croissance synthétique des plaquettes sanguines contre certaines formes de thrombopénie (Nplate®, qui vient d'obtenir le Prix Medec 2010).

D'après une conférence de presse de Amgen

# Savoir prescrire... Abstral® (fentanyl en comprimé sublingual)

FRANÇOIS GOLDWASSER - Service d'oncologie - GH Cochin, Paris

## Douleur et Cancer

Chaque année en France on découvre environ 320 000 nouveaux cas de cancer <sup>(1)</sup>, soit environ 1 million de personnes concernées tous les 3 ans. Plus de la moitié des patients cancéreux souffrent régulièrement de douleurs modérées à sévères, et parmi les patients cancéreux traités par des antalgiques pour leur douleur de fond, environ les deux tiers expérimentent tout de même des **Accès Dououreux Paroxystiques (ADP)** <sup>(2)</sup>.

Les ADP sont fréquents chez les patients cancéreux et ils ont un impact très négatif sur leur qualité de vie. En

effet, les ADP ont d'importantes répercussions sur l'humeur avec une augmentation significative de l'anxiété et de la dépression. Ils perturbent également les activités quotidiennes, le travail, le sommeil ainsi que les relations sociales des patients <sup>(3)</sup>. Les ADP entraînent également un recours plus fréquent aux hospitalisations et des coûts de traitement plus élevés <sup>(4)</sup>. *(Figure 1)*

Aujourd'hui, les interdoses sont généralement effectuées avec de la morphine ou de l'oxycodone à libération normale, mais l'obtention de la réponse est lente et demande, avant un début d'effet, un délai de l'ordre de 30 minutes pour une durée d'action d'environ 4 heures <sup>(7)</sup>.

Le fentanyl est métabolisé en plusieurs **métabolites pharmacologiquement inactifs**, notamment en norfentanyl essentiellement sous l'effet du CYP3A4.

La voie sublinguale permet d'éviter l'effet du primo passage gastro hépatique. En effet, le fentanyl passe directement par la muqueuse sublinguale (zone particulièrement fine et vascularisée de la bouche) pour rejoindre la veine jugulaire puis le cœur via la veine cave supérieure pour ensuite être distribué à l'ensemble des tissus.

Le comprimé d'Abstral®, issu d'une technologie brevetée, fond en **15 à 30 secondes sous la langue** (zone privilégiée pour la salive), ce qui a pour avantage d'offrir au patient un traitement discret et non invasif, élément important pour une bonne observance.

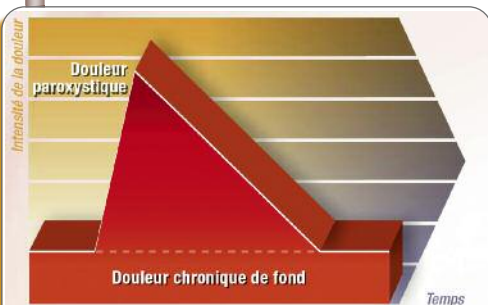
## Mécanisme d'action

Le fentanyl, principe actif d'Abstral®, est un puissant analgésique agissant sur le récepteur morphinique  $\mu$  et présente un **effet analgésique rapide et une courte durée d'action** <sup>(6)</sup>. Le fentanyl est un opioïde synthétique connu depuis plus de 50 ans et qui a pour propriété d'être très lipophile. Cette caractéristique lui permet un passage rapide à travers les membranes des cellules et en particulier à travers la barrière hémato-encéphalique ce qui engendre un délai d'action central court.

## Effets indésirables

Les effets indésirables attendus avec Abstral® sont les effets indésirables typiques des morphiniques qui diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement.

Les réactions indésirables très fréquentes incluent : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence/fatigue et étourdissements.



- Survenue rapide, en quelques minutes
- Intensité sévère ou intolérable
- Durée courte, médiane de 30 minutes (87% < 1h)
- Fréquence médiane : 4 par jour

Figure 1 : Caractéristiques des ADP <sup>(5,6)</sup>

Les réactions indésirables potentielles les plus graves associées aux morphiniques sont la dépression respiratoire (qui peut entraîner un arrêt respiratoire), l'hypotension et l'état de choc<sup>(6)</sup>.

## Indication

**AMM :** Traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

L'accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond<sup>(6)</sup>.

Une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo étudiant l'efficacité et la tolérance à long terme (jusqu'à 12 mois) a montré qu'Abstral® était significativement efficace **dès 10 minutes** *versus* placebo<sup>(6)</sup> et que le soulagement de la douleur se poursuivait sur au moins 60 minutes (pas de données au-delà de 60 minutes). **Plus de 38 000 ADP** ont été évalués et il en ressort que le seul effet indésirable sérieux probablement lié au traitement a été une légère labilité émotionnelle.

## Abstral®, pour quels patients ?

Patients adultes (≥ 18 ans) considérés comme tolérants au traitement morphinique de fond de la douleur cancéreuse chronique, c'est-à-dire les patients recevant depuis une semaine au minimum, au moins<sup>(6)</sup> :

- 60 mg par jour de morphine orale
- 30 mg par jour d'oxycodone
- 25 µg par heure de fentanyl transdermique
- 8 mg par jour d'hydromorphone orale
- une dose équianalgésique d'un autre opioïde

## Abstral®, pour quels ADP ?

### Prévisible<sup>(10)</sup>

**Volontaire :** déclenché par un mouvement, comme la marche.

**Involontaire :** déclenché par un mouvement réflexe, comme la toux.

**Procédural :** associé à une intervention thérapeutique, par exemple le soin d'une plaie.

### Non prévisible<sup>(10)</sup>

ADP spontané, non associé à une quelconque action identifiable.

## Posologie

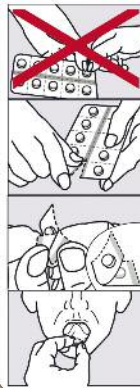
La dose optimale d'Abstral® doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive. La dose initiale d'Abstral® utilisée doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire<sup>(6)</sup> (Figure 2). Les doses > à 800 µg par épisode n'ont pas été évaluées au cours des études cliniques.

**4 doses / 24 h**

**1 dose = 1 à 2 comprimés**

> Si > 4 ADP / jour à Adaptation du traitement de fond.

### Mode d'emploi (Ouverture du blister sécurisé)



**N'essayez pas de pousser** les comprimés à travers l'opercule comme s'il s'agissait de comprimés habituels, vous risqueriez de l'endommager.

**Séparez l'une des alvéoles** de la plaquette en la pliant et en la détachant en suivant les perforations.

Décollez la feuille d'aluminium le long de la **bande colorée** afin d'en sortir le comprimé.

Placez le comprimé **sous la langue** le plus loin possible et laissez-le fondre entièrement (15-30 secondes). Attendez ensuite quelques instants avant d'avaler votre salive.

- > Si sécheresse buccale : utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise.
- > Le comprimé ne doit pas être avalé ni mâché ni sucé, l'effet du médicament pourrait être diminué.

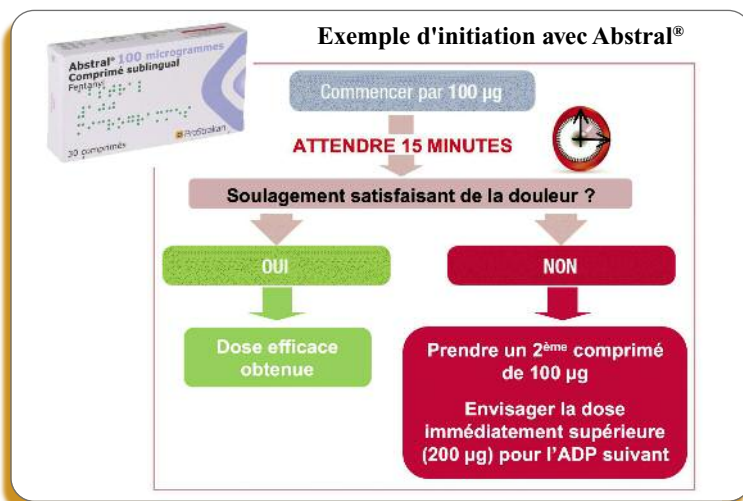


Figure 2 : Recherche de la dose efficace

## Comment prescrire

Abstral®, en tant que stupéfiant, suit une prescription réglementée, limitée à 28 jours sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Durée de délivrance limitée à 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois ».

### Exemple d'ordonnance d'une initiation par Abstral®

Commencer par un comprimé d'Abstral® cent microgrammes :

- En cas d'accès douloureux, mettre sous la langue un comprimé d'Abstral® jusqu'à dissolution complète (15-30 secondes).  
Attendre 15 minutes.

Si le soulagement de la douleur est insuffisant, prendre un deuxième comprimé.

- Si le soulagement de la douleur est satisfaisant avec un seul comprimé, la dose efficace est déterminée : Abstral® cent microgrammes.

Si le soulagement de la douleur est satisfaisant avec deux comprimés, la dose efficace est déterminée : Abstral® deux cent microgrammes.

- > Quatre prises par jour maximum pendant cinq jours → **vingt comprimés (deux boîtes de dix comprimés)**

La dose efficace d'Abstral® doit être évaluée avec le patient au bout de quelques jours et cette dose peut être adaptée, à la hausse ou la baisse, si nécessaire.

## En résumé

### Caractéristiques d'Abstral®

Principe actif	Citrate de fentanyl à libération immédiate
Forme pharmaceutique	Comprimé à dissolution rapide
Site d'application	Sublingual
Temps de dissolution du comprimé	15-30 secondes
Délai d'action	10 minutes versus placebo
Durée d'Action	1 à 2 heures
Élimination	Rénale ET hépatique
Métabolites	Inactifs
Dosages	100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg Code couleur sur boîte/blister et code forme des comprimés
Disponibilité	Depuis juillet 2009 à l'Hôpital ET en Ville
Excipients à effet notoire	Aucun

Pour un complément d'information, voir la fiche du Bon Usage du Médicament concernant les accès douloureux paroxystiques du cancer, disponible sur le site de la **Haute Autorité de Santé** : <http://www.has-sante.fr> ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- (1) Belot et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2008, 56:159-175. Epub 2008 Jun 10.
- (2) Breivik et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology Advance Access published February 26, 2009*.
- (3) Portenoy et al. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999, 81:129-134.
- (4) Fortner et al. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with or without history of breakthrough pain. *The Journal of Pain* 2002;3:38-44.
- (5) Portenoy et al. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990, 41:273-81.
- (6) Gomez-Batiste et al. Breakthrough Cancer Pain: Prevalence and Characteristics in Patients in Catalonia, Spain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002;24:45-52.
- (7) Bennett et al. Consensus panel Recommendations for the Assessment and Management of Breakthrough Pain-Part 2 Management. *P&T* 2005;30:354-61.
- (8) RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit - Abstral®.
- (9) Rauck et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Current Medical Research & Opinion* 2009, 12:2877-85.
- (10) Guide professionnels de santé - Abstral® (outil inscrit dans le Plan de Gestion de Risque d'Abstral® validé par l'Afssaps).

# Savoir prescrire... l'oxycodone

## (par voie orale ou injectable)

### Principe actif : Chlorhydrate d'Oxycodone

VINCENT MONTHEIL - Hôpital Cochin - Paris

#### La douleur d'origine cancéreuse

La douleur cancéreuse est parfois complexe à prendre en charge. Elle répond à de multiples étiologies et à différentes composantes. On parle ainsi de douleurs mixtes lorsqu'une composante nociceptive est associée à une composante neuropathique chez le même patient. Certains auteurs ont montré que 90% des patients cancéreux douloureux souffraient d'une douleur de fond de type nociceptif et mixtes (Portenoy 1999) <sup>(1)</sup>. En ce qui concerne les accès douloureux transitoires cette proportion est également très élevée et peut atteindre 80% des cas <sup>(2,3)</sup>.

Depuis quelques années l'arsenal des opioïdes forts s'étoffe et la place des différentes molécules dans la stratégie thérapeutique évolue. Les différents opioïdes interagissent différemment avec les principaux récepteurs mu, kappa et delta et il est donc possible qu'en fonction du type de douleur et du contexte, un opioïde soit plus pertinent qu'un autre <sup>(2)</sup>.

#### Principales caractéristiques pharmacologiques

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur synthétisé à partir de la thébaine, alcaloïde extrait du pavot.

Sa structure chimique diffère de celle de la morphine d'où des propriétés pharmacologiques spécifiques :

- L'oxycodone se lie aux récepteurs opioïdes mu, kappa et delta <sup>(4)</sup>,
- Sa biodisponibilité par voie orale est importante (jusqu'à 87%) grâce à un faible effet de premier passage hépatique <sup>(5)</sup>
- Son métabolisme hépatique entraîne la production de différents métabolites :
  - la noroxycodone présente une activité antalgique négligeable, n'excédant pas 1% de celle de l'oxycodone <sup>(6)</sup>.
  - L'oxymorphone, métabolite actif dont les concentrations plasmatiques sont très faibles, et n'est pas considéré comme participant à l'effet antalgique <sup>(7,8)</sup>
- L'oxycodone et ses métabolites, sont éliminés par voie urinaire.
- La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 4,5 heures. Elle est peu modifiée chez les sujets âgés (>65ans) <sup>(9)</sup> et en cas d'insuffisance rénale modérée.

#### Indication thérapeutique

En France l'oxycodone est indiquée dans le traitement des **douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans) (AMM)**.

Du fait de cette indication c'est un traitement qui est indiqué dès lors que l'utilisation d'un opioïde fort s'impose pour soulager la douleur d'un patient cancéreux.

En raison de son action sur les composantes nociceptives et neuropathiques, l'oxycodone est mentionnée en première intention dans les recommandations de la HAS et de l'INCa pour le traitement des douleurs mixtes du cancer, (*HAS et INCa 2008, recommandations ALD N° 30, avis de la commission de transparence OxyContin® LP 3 septembre 2008 et OxyNorm® solution injectable 29 Octobre 2008*).

Si la prescription médicamenteuse est guidée par les paliers de l'OMS, des douleurs intenses peuvent justifier l'utilisation d'emblée d'un antalgique de palier 3 <sup>(2)</sup>.

L'oxycodone peut également être prescrite dans le cadre de la rotation des opioïdes en cas de résistance ou d'intolérance à un autre opioïde fort <sup>(2)</sup>.

## Différentes formes galéniques du chlorhydrate d'oxycodone

L'oxycodone est disponible sous des formes galéniques variées facilitant ainsi l'adaptation aux besoins particuliers d'un patient et permettant de conserver la même molécule si son état clinique venait à changer au cours de la maladie (voie orale devenant plus difficile par exemple). Ces différentes formes offrent un large choix aux médecins notamment lors de la phase importante de la titration.



### Formes orales :

> **OxyContin® LP** : Comprimés pelliculés à libération prolongée : 6 dosages sont disponibles : 5mg/10mg/20mg/40mg/80mg et 120mg

> **OxyNorm®** : Gélules à libération immédiate : 3 dosages sont disponibles 5mg /10mg /20mg

> **OxyNormORO®** : Comprimés orodispersibles à libération immédiate : 3 dosages sont disponibles 5mg /10mg /20mg



### Formes injectables.

OxyNorm® solution injectable : 4 conditionnements sont disponibles :

- 10mg de chlorhydrate d'oxycodone/ ampoule : ampoule de 1ml d'une solution dosée à 10mg/ml
- 20mg de chlorhydrate d'oxycodone/ ampoule : ampoule de 2ml d'une solution dosée à 10mg/ml
- 50mg de chlorhydrate d'oxycodone par ampoule : ampoule de 1ml d'une solution dosée à 50mg/ml
- 200mg de chlorhydrate d'oxycodone/ ampoule : ampoule de 20ml d'une solution dosée à 10mg/ml.

## Posologie et modalités d'administration

### Traitement oral avec OxyContin® LP

Oxycontin® LP est une forme à libération prolongée particulièrement adaptée à la prise en charge de la douleur de fond. Son procédé galénique permet la libération de l'oxycodone en 2 phases : une libération initiale rapide (à partir de la surface du comprimé) qui offre un début de soulagement dès la première heure après la prise, suivie d'une libération contrôlée qui assure une durée d'action sur 12 heures <sup>(10)</sup>.

La posologie quotidienne totale doit être répartie en deux prises le plus souvent équivalentes et à 12 heures d'intervalle pour davantage de flexibilité il est possible de déséquilibrer les doses entre le matin et le soir.

Chez des patients naïfs d'opioïde fort la posologie initiale d'OxyContin® LP est de 10mg deux fois par jour à 12 heures d'intervalle.

L'existence d'un dosage plus faible à 5mg permet d'initier ou d'adapter la posologie aux besoins particuliers de certains patients.

Une adaptation posologique peut être réalisée toutes les 24 heures si nécessaire. Elle se fait par palier de 25 à 50%. Il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

Dans le cadre d'une rotation entre morphine et oxycodone par voie orale, l'équivalence de doses est la suivante : 10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale.

### Traitement oral avec OxyNorm® gélule et OxyNormORO®

Ces formes orales à libération immédiates sont particulièrement utiles en phase de titration ainsi que pour la prise en charge des accès douloureux transitoires grâce à des interdoses. Chaque interdose d'oxycodone à libération immédiate équivaut de 1/6 à 1/10 de la dose totale d'OxyContin® LP sur 24h. Elles peuvent être prises toutes les 4 à 6h00 en respectant 1 heure entre deux prises sans dépasser 4 prises successives en 4 heures <sup>(2)</sup>.

Par rapport à la forme gélule l'intérêt de la forme orodispersible d'oxycodone est d'offrir la possibilité d'une prise qui peut se faire sans eau. Le comprimé fond sur la langue en quelques secondes.

### Traitement injectable avec OxyNorm® solution injectable

Cette forme galénique permet :

- de réaliser des titrations rapides de la douleur,
- d'assurer la continuité d'un traitement par oxycodone lorsque la voie orale est devenue impossible,
- de gérer des accès douloureux,
- et de mettre en place une PCA.

L'oxycodone injectable peut indifféremment être diluée dans une solution de chlorure de sodium, une solution de glucose 5% ou de l'eau pour préparations injectables. Sa stabilité physico-chimique a été testée pendant 7 jours à 25°C et 37°C.

L'injection peut se faire par voie sous-cutanée ou intra-veineuse (en bolus ou par perfusion). Une particularité de l'oxycodone injectable est son équivalence posologique entre les voies IV et SC.

L'ordre d'équivalence des doses d'oxycodone selon la voie d'administration est, à titre indicatif :

- **Voie orale : 1 mg** d'oxycodone
- **SC : 0,5 mg** d'oxycodone
- **IV : 0,5 mg** d'oxycodone

### Posologie

Chez les patients naïfs d'opioïde fort, la dose initiale est de 0,125 mg/kg/jour (environ 7,5 mg/jour), de préférence en perfusion continue (adaptée si nécessaire).

Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; la perfusion continue à la posologie habituelle sera alors associée à des bolus auto-administrables, dont la dose sera environ équivalente à une heure de perfusion, suivie d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 5 minutes minimum.

En cas de changement de voie d'administration la dose initiale est calculée à partir du ratio suivant : **2 mg d'oxycodone orale est équivalent à 1 mg d'oxycodone injectable.**

En cas de rotation entre opioïdes forts injectables, l'équivalence de doses est la suivante à titre indicatif : 1 mg d'oxycodone injectable est équivalent à 1 mg de morphine injectable.

Ces ratios sont donnés à titre indicatif, la variabilité inter-patients nécessitant de titrer prudemment la douleur jusqu'à obtention de la posologie appropriée.

De manière générale la posologie dépend des traitements antérieurs ou concomitants, de l'état général du patient et de l'intensité de la douleur. L'adaptation posologique pour les voies SC et IV sont les mêmes que pour la voie orale (augmentation de 25 à 50% du traitement de fond selon le contexte clinique)

## Principaux effets indésirables et précautions d'emploi

Ce sont globalement les mêmes que pour tous les opioïdes forts. Il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle à la survenue de ces effets. Parmi les plus fréquents, retenons :

> **la constipation** ; effet indésirable systématique quelque soit la dose. Un traitement laxatif doit être prescrit pendant toute la durée du traitement associé à des règles hygiéno-diététiques.

> **Nausées et vomissements** (dont le traitement est symptomatique) sont fréquents en phase de titration et généralement transitoires. Leur persistance dans le temps doit faire rechercher une cause associée et/ou peut conduire à modifier le traitement antalgique.

> **Somnolence** : elle peut exister en phase de titration et disparaît en quelques jours. En cas de persistance ou de réapparition :

- Rechercher une autre cause (métabolique, organique liée à la prise concomitante d'autres médicaments).
- Diminution de la posologie si la douleur est contrôlée ou changement d'opioïdes.
- C'est un signe précoce d'une décompensation respiratoire.

> **Confusion**

### Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- enfant de moins de 18 ans,
- hypersensibilité connue à l'oxycodone, ou à l'un des composants de ce médicament,

- insuffisance respiratoire décompensée,
- insuffisance hépato-cellulaire sévère
- insuffisance rénale sévère
- allaitement,
- association à la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine.
- OxyNormORO : en raison de la présence d'aspartam (E951), ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie

### Interactions médicamenteuses

#### Interactions médicamenteuses

Risque majoré de dépression respiratoire en cas d'associations avec :

- d'autres analgésiques morphiniques agonistes (buprénorphine...)
- des antitussifs morphine-like et morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine, dextrométorphan, noscapine, pholcodine) ou
- tout médicament sédatif : barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs...

## En pratique

### Pour le médecin

- L'oxycodone comme tous les produits stupéfiants suit une prescription réglementée sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
- Prescrire des interdoses adaptées au traitement de fond (A titre indicatif du 1/6 au 1/10 de la dose d'OxyContin® LP des 24h).
- Possibilité d'associer un palier 1 (synergie)
- Penser à associer des co-médications pour gérer les effets indésirables (constipation, nausées, vomissements)
- Education thérapeutique du patient (sur les prises médicamenteuses mais aussi sur les effets indésirables)



# Savoir prescrire... la Vinflunine (Javlor®)

MARIO DI PALMA - Institut Gustave Roussy - Villejuif

Le cancer urothélial touche dans 90 % des cas la vessie. C'est un cancer qui reste de pronostic redoutable lorsque la tumeur est découverte tardivement à un stade inopérable par extension locale, ganglionnaire ou métastatique. Quatre fois plus fréquent chez l'homme, avec un âge médian autour de 70 ans, c'est un cancer dont le principal facteur de risque reste le tabac. Cela fait que les patients sont souvent atteints de comorbidités (pathologies vasculaires, bronchite chronique ou emphysème, etc). Le taux de survie à 5 ans pour les patients métastatiques n'excède pas 15 % et la médiane de survie après une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement est de 3 à 4 mois. La chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne repose sur les sels de Platine en particulier le Cisplatine, le traitement de référence étant actuellement l'association Cisplatine Gemcitabine<sup>(1)</sup>. Jusqu'ici il n'y avait aucun traitement en 2<sup>ème</sup> ligne ayant montré un intérêt, or, de plus en plus souvent, les patients restent en bon état général et seraient accessibles à de nouveaux traitements.

## La Vinflunine

La Vinflunine fait partie des Vinca-alcaloïdes et est extraite de la pervenche de Madagascar. Cette molécule agit en inhibant les microtubules de façon réversible avec une infinité plus faible que d'autres Vinca-alcaloïdes mais avec

un impact important sur la dynamique des microtubules. En se liant à la tubuline, la Vinflunine inhibe la polymérisation des microtubules ce qui aboutit à la mort cellulaire par apoptose.

La Vinflunine est administrée par voie intraveineuse et métabolisée surtout par le cytochrome CYP3A4 sous forme de métabolites inactifs. Son élimination est fécale pour les 2 tiers et urinaire.

La Vinflunine a fait l'objet de 3 études cliniques dans le carcinome urothélial : 2 études de phase II<sup>(2;3)</sup>, et une étude de phase III<sup>(4)</sup> comparant la Vinflunine, une prise en charge palliative exclusive (« *best supportive care* ») chez des patients préalablement traités par sels de Platine.

Dans les études de phase II, en 2<sup>ème</sup> ligne, le taux de réponse avec la Vinflunine était de l'ordre de 16 à 17 % avec une médiane de survie de l'ordre de 6 à 8 mois.

Dans l'essai pivot de phase III, l'augmentation de survie obtenue (6.9 mois versus 4.3 mois) était statistiquement significative en considérant les patients éligibles pour l'essai.

## Principaux effets indésirables

Le principal effet indésirable de la Vinflunine est la neutropénie. La neutropénie de grade III-IV est de l'ordre de 50 %, les autres lignées étant nettement moins touchées (anémie de l'ordre de 17 %, thrombopénie de moins de 5 %).

L'autre effet secondaire le plus fréquent et pour le patient probablement le plus gênant est la constipation. En effet, la constipation de grade III-IV a concerné 16 % des patients dans l'essai de phase III. Même si le ralentissement du transit intestinal est un effet classe avec les Vinca-alcaloïdes, ce problème semble plus fréquent avec la Vinflunine et nécessite quelques précautions lors de son utilisation (voir ci-dessous).

L'incidence de neuropathie périphérique n'étaient pas différente en comparaison avec les patients traités en soins palliatifs exclusifs, 1.6 % des patients ont rapporté des problèmes de mucite de grade III-IV.

## Posologie et mode d'administration

La Vinflunine est administrée en monothérapie en perfusion intraveineuse de 20 minutes toutes les 3 semaines.

La dose initiale va dépendre de l'état général du patient et des antécédents ou non d'irradiation pelvienne.

Pour les patients en bon état général, PS=0, et sans antécédent d'irradiation pelvienne, la dose initiale est de 320 mg/m<sup>2</sup>.

Pour les patients PS=1 ou ayant des antécédents d'irradiation pelvienne, la dose initiale est de 280 mg/m<sup>2</sup>.

A noter que l'administration de Vinflunine n'a pas été évaluée chez des patients en état général altéré (c'est-à-dire avec un PS≥2).

La Vinflunine doit être utilisée à doses adaptées en cas d'insuffisance hépatique, en tenant compte du score de Child-Pugh, du taux de prothrombine, de la bilirubinémie, des transaminases et des  $\gamma$ GT.

A noter que la Vinflunine n'a pas été utilisée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score C de Child) ou des perturbations importantes du bilan hépatique (par exemple un TP > 50%, un taux de bilirubine à plus de 5 fois la normale, des transaminases à plus de 6 fois la normale ou des  $\gamma$ GT à plus de 15 fois la normale).

En cas d'insuffisance rénale, la dose doit également être adaptée :

#### Dose Clairance de la créatinine

320 mg/m <sup>2</sup>	> 60 ml/mn
280 mg/m <sup>2</sup>	entre 40 ml/mn et 60 ml/mn
250 mg/m <sup>2</sup>	entre 20 ml/ml et 40 ml/mn

La mise en route du traitement nécessite un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1500/mm<sup>3</sup> et un nombre de plaquettes supérieur à 100 000/mm<sup>3</sup>. Une surveillance hématologique doit être régulière surtout après le 1<sup>er</sup> cycle. Quelques cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés (bien qu'aucune arythmie ventriculaire n'ait été observée), il convient d'utiliser avec prudence la Vinflunine chez des patients ayant des troubles du rythme cardiaque ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'ischémie.

La Vinflunine ne semble pas être particulièrement plus mal tolérée chez les patients âgés. Dans les études cliniques, plus de 100 patients âgés de plus de 75 ans ont reçu ce traitement sans toxicité particulière. Aucune recommandation particulière n'est requise chez les patients âgés.

Après le 1<sup>er</sup> cycle, la dose de Vinflunine doit être adaptée en fonction de la survenue ou non d'événements indésirables.

#### Interactions médicamenteuses

Il convient d'éviter d'utiliser la Vinflunine avec des inhibiteurs du cytochrome 3A4 comme l'itraconazole ou le jus de pamplemousse, ou des inducteurs tels que la rifampicine ou le millepertuis. Par ailleurs, il faut éviter d'associer la Vinflunine avec d'autres médicaments qui peuvent allonger l'intervalle QT.

#### Contre indications et précautions particulières

La Vinflunine ne doit pas être utilisée en cas de syndrome sub-occlusif ou d'occlusion, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale grave, en cas de pancytopenie.

La prévention systématique de la constipation par des conseils hygiéno-diététiques (hydratation suffisante) et la prise de laxatifs est recommandée, et ce d'autant plus que les patients ont éventuellement d'autres facteurs de risque de constipation comme un traitement opioïde par exemple.

#### Mode d'emploi

La Vinflunine se présente sous forme d'un lyophilisat à reconstituer. Une fois diluée la solution est stable à l'abri de la lumière pendant 6 heures au réfrigérateur, 24 heures à 25°, et pendant une heure en cas d'exposition à la lumière.

La voie veineuse centrale est recommandée, une irritation sur veine périphérique ayant pu être décrite dans certains cas.

#### En pratique

> **Pour le médecin**, la Vinflunine constitue un nouveau standard dans le traitement des patients souffrant d'un cancer urothélial inopérable ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine. La Vinflunine est administrée par voie intraveineuse en perfusion de 20 minutes toutes les 3 semaines. La dose doit être adaptée pour le 1<sup>er</sup> cycle en fonction de l'état général du patient et de ses antécédents éventuels d'irradiation pelvienne et, pour les cycles suivants, en fonction de la survenue ou non d'effets indésirables, en particulier hématologiques. Les principaux effets secondaires sont la neutropénie et la constipation.

> **Pour le patient**, la Vinflunine est un produit utilisé en Hôpital de Jour. Une surveillance sanguine régulière est indispensable. Une prévention de la constipation est indispensable par la prise régulière d'un traitement laxatif préventif. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomised multinational, multicentre phase III study. Von Der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, and al. *Journal of Clinical Oncology*, 2000 ; 18 : 3068-3077
- 2- A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Culine S, Théodore C., De Santis M., and al. *Br J Cancer* 94 ; 2006 : 1395-1401
- 3- Vinflunine in patients with platinum refractory transitional cell carcinoma of the urothelium : results of a large phase II study. Vaughn DJ., Srinivas S., Petrylak DP, and al. *American Society of Clinical Oncology 2008 Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco 2008, CA, February 14-16 (abstract 316)*
- 4- Phase III trial of Vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T., and al. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 20 sept ; Vol 27 N°27 : 4454-4461