

Réflexions

en Médecine Oncologique

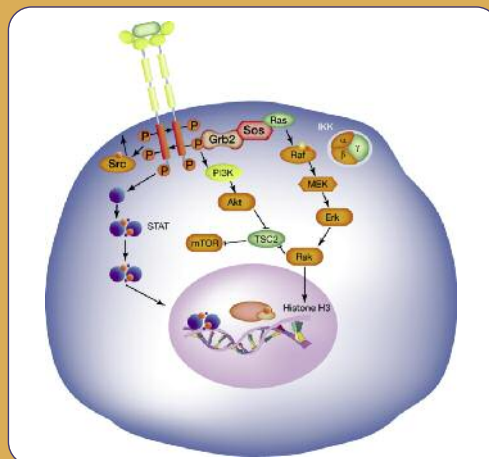
28

Tome 6
février
2009

- ◆ **Urgences**
La dyspnée aiguë du malade atteint de cancer : comment identifier une cause cardiaque ?
- ◆ **Actualités thérapeutiques**
Thrombose et cancer : Mise au point à partir des Recommandations diffusées par l'Institut National du Cancer
- ◆ **Onco-Dermato**
Intégration clonale d'un nouveau polyomavirus dans le carcinome de Merkel
- ◆ **Congrès**
Les temps forts du San Antonio Breast Cancer Symposium 2009

Dossier

Ovaire et cancer



(d'après *Thérapies ciblées des cancers* par Axel Kahn AMGEN Collection)

Coordination scientifique :
Jérôme Alexandre

ISSN : 1767-655X

4
Crédits
FMC
par an

JBH
santé

De l'information à la formation du spécialiste en médecine oncologique

Auto-évaluation

OVAIRE ET CANCER

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...
mais aussi à la fin du dossier, avec réponses et commentaires, aujourd'hui en page 23

1 La trachélectomie élargie s'adresse à des tumeurs du col utérin de :

- a. stade Ia1
- b. stade Ia2
- c. stade Ib1 de moins de 2cm
- d. stade Ib1 de plus de 2cm
- e. stade Ib2

2 Les tumeurs épithéliales invasives pouvant bénéficier d'un traitement conservateur, au prix d'une stadification complète et d'une surveillance rapprochée sont:

- a. les stades Ia
- b. les stades Ib
- c. les stades Ic
- d. les grades 1
- e. les grades 2
- f. les grades 3

3 Les facteurs de risque d'insuffisance ovarienne après chimiothérapie sont :

- a. Un jeune âge au moment de la chimiothérapie
- b. Les protocoles contenant des agents alkylants
- c. La perte de poids en cours de chimiothérapie
- d. Des antécédents familiaux d'insuffisance ovarienne

4 Les techniques suivantes de préservation de la fonction ovarienne peuvent être proposées actuellement en clinique :

- a. La cryopréservation ovarienne avec maturation folliculaire ultérieure in vitro
- b. L'injection d'analogues de la GnRH en cours de chimiothérapie
- c. La cryopréservation ovarienne avec xenotransplantation
- d. La cryopréservation ovarienne avec autotransplantation

5 Chez une jeune fille pré-pubère, on peut proposer :

- a. La cryopréservation ovarienne avec autotransplantation
- b. La cryoconservation d'ovocytes II
- c. La cryoconservation d'embryon

6 L'angiogenèse est-elle la principale cible des thérapies actuellement en cours de développement dans le CEO ?

Oui ou Non

7 La famille des EGFR constitue-t-elle une cible intéressante dans les CEO ?

Oui ou Non

8 Les carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire

- a. Sont les plus fréquents des cancers de l'ovaire
- b. Se distinguent clairement des carcinomes de la trompe sur le plan histologique et moléculaire
- c. BRCA1 et 2 sont en cause dans 90% des formes familiales de cancer de l'ovaire
- d. Le caryotype d'un carcinome séreux de haut grade est généralement diploïde sans altération importante
- e. L'inactivation de p53 est habituelle
- f. Les inhibiteurs de PARP constituent une cible thérapeutique prometteuse

9 Les carcinomes ovariens de bas grade

- a. Leur association avec des lésions de carcinome de faible malignité est fréquente
- b. Les tumeurs mucineuses sont de très bon pronostic même à un stade avancé
- c. BRCA1 est presque toujours inactivé
- d. Une activation de la voie Ras-Raf-MAPK est habituelle
- e. Le gène suppresseur de tumeur pTEN est souvent muté dans les tumeurs mucineuses
- f. Une mutation de ki-Ras, associée à une résistance aux inhibiteurs du R-EGF est habituelle dans les tumeurs endométrioïdes.

RÉDACTEUR 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 DUSSE, 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-LAURAIN, 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
E-mail : la@jbhsante.fr

Site : <http://www.jbhsante.fr>
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat de rédaction : Yvélle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Véronique GUILLOT
Assistante Commerciale : Marie Ange MONCUY
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2009

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

SOMMAIRE

3 Edito : 2009 : RMO franchit un nouveau cap ————— François Goldwasser

DOSSIER

OVAIRE ET CANCER

- 6 Les chirurgies conservatrices de la fertilité dans les cancers gynécologiques : indications et limites ————— Nicolas Chopin, Charles Chapron, Denis Querleu
- 8 Fertilité après chimiothérapie — C. Rousset-Jablonski, A. Gompel, G. Plu-Bureau
- 14 Actualités sur les thérapies ciblées dans les cancers épithéliaux de l'ovaire ————— Frédéric Selle
- 19 Cancer(s) de l'ovaire : des anomalies moléculaires aux cibles thérapeutiques — Jérôme Alexandre

URGENCES

- 24 La dyspnée aiguë du malade atteint de cancer : comment identifier une cause cardiaque ? ————— Richard Dorent

CONGRÈS

- 28 San Antonio Breast Cancer : les temps forts (Symposium 2009) — Laurent Zelek

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

- 32 Traitement curatif de la maladie veineuse thrombo-embolique (hors thrombose sur cathéter) chez les patients atteints de cancer — F. Goldwasser

ONCO-DERMATO

- 33 Intégration clonale d'un nouveau polyomavirus dans le carcinome de Merkel ————— Nathalie Franck

34, 35 AGENDA, RENCONTRES...

3, 23 ABONNEMENT

COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris
Bertrand BILLEMONT, 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

Les chirurgies conservatrices de la fertilité dans les cancers gynécologiques : indications et limites

NICOLAS CHOPIN^(1,2), CHARLES CHAPRON⁽²⁾,
DENIS QUERLEU⁽¹⁾

1 : Institut Claudius Regaud, CRLCC Toulouse

2 : CHU Cochin, APHP, Paris

résumé

La conservation de la fertilité en cas de cancer gynécologique de la femme jeune s'est considérablement développée ces dernières années. Elle constitue une alternative thérapeutique intéressante avec des résultats oncologiques similaires aux traitements « radicaux » en terme de survie, associés à une conservation des chances de grossesse. L'amélioration de ces techniques ainsi que de leurs indications, qui doivent restées particulièrement rigoureuses, nécessite une poursuite de leur évaluation mais est particulièrement prometteuse et porteuse d'espoir.

mots-clés

Gynécologie,
Cancer,
Traitement conservateur

Le traitement des cancers gynécologiques a longtemps été résolument « radical ». Pourtant, il peut exister dans ces localisations tumorales une place, limitée avec des critères de sélection rigoureux, pour la conservation de la fertilité chez des femmes jeunes désirant fortement des enfants.



Cancers du col utérin

Il est connu de longue date que les cancers au stade IA1 (envahissement inférieur à 3 mm) de profondeur) peuvent faire l'objet d'une simple conisation in sano, sauf la rare présence d'embolies lympho-vasculaires⁽¹⁾. Pour les cancers au stade IA2, on peut envisager la trachélectomie « simple » (amputation du col) ou la trachélectomie élargie, dans les deux cas avec conservation du corps utérin et en conséquence possibilité de grossesse. La trachélectomie élargie est indiquée pour les petits stades IB1, de moins de 2 centimètre de diamètre⁽²⁾. Elle consiste en une ablation du col avec les paramètres adjacents, jusqu'au niveau des uretères, comme dans l'hystérectomie élargie ou « Wertheim » traditionnel, mais avec conservation du corps suivi de cerclage de l'isthme et d'anastomose utéro-vaginale. L'ensemble est réalisé par voie vaginale, après une lymphadénectomie pelvienne réalisée par cœliochirurgie. Inventée en France par Daniel Dargent, elle est maintenant acceptée dans le monde entier. Elle fournit des résultats carcinologiques non inférieurs à ceux de l'hystérectomie, sous l'importante réserve d'une marge saine de 8 à 10 mm entre la tumeur et la tranche de section, marge qu'estiment l'IRM pré-opératoire et l'examen extemporané de la pièce opératoire. Les récidives sur le corps utérin sont rares. Sous la condition de marge saine, l'intervention semble aussi bien indiquée dans les adénocarcinomes, fréquents chez la femme jeune, que dans les carcinomes épidermoïdes. Elle n'est pas applicable en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne, qui nécessite une radiochimiothérapie, d'où l'importance de la lymphadénectomie endoscopique initiale. La présence d'embolies lymphovasculaires n'est pas une contre-indication, mais un facteur de pronostic défavorable qui peut peser sur la décision. Le taux de grossesse observé est de l'ordre de 40%.



Tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire

Les cancers invasifs de l'ovaire chez la femme jeune sont rares mais non exceptionnels. On connaît de longue date la possibilité de les traiter par annexectomie unilatérale lorsque la tumeur est limitée à un seul ovaire. Cette attitude ne peut cependant être retenue que sous de nombreuses réserves⁽³⁾ :

- certitude d'être en présence d'un stade IA, ce qui impose une stadification extensive comportant un examen complet du péritoine, de l'ovaire contro-latéral, de l'endomètre et des ganglions pelviens et aortiques
- grade histologique favorable, avec un consensus sur les grades 1, un doute sur les grades 2 et une contre-indication pour les grades 3.

Chez ces patientes sélectionnées, les taux de grossesse semblent intéressants bien que les différentes séries rapportées soient numériquement faibles⁽³⁻⁵⁾. Une chirurgie radicale secondaire est discutée une fois le désir de grossesse réalisé ou après 40 ans.



Tumeurs épithéliales frontières de l'ovaire

Les tumeurs frontières (« borderline ») de l'ovaire ont bénéficié d'une forte évolution vers des traitements moins agressifs que les tumeurs invasives ; absence de chimiothérapie, traitement conservateur chirurgical même en cas d'atteinte péritonéale, même parfois en cas d'atteinte bilatérale. Leur survenue chez des femmes jeunes et leur excellent pronostic justifient cette attitude. Les patientes doivent cependant être informées de la nécessité d'une surveillance régulière et prolongée, dans la mesure où les récurrences sont clairement plus fréquentes en cas de traitement conservateur et peuvent être tardives. Cependant, ces récurrences sont dans la majorité des cas de type frontière, donc à nouveau curables chirurgicalement. En pratique, l'annexectomie unilatérale est le traitement de référence. Elle doit s'accompagner d'une exploration péritonéale complète, d'un examen de l'appendice et d'une omentectomie. En cas de lésion ovarienne controlatérale ou sur ovaire unique, une kystectomie est acceptable. En cas de greffe péritonéale, l'ablation de l'ensemble des lésions visibles

est nécessaire. Si l'exploration abdominale est jugée insuffisante, une reprise chirurgicale, de préférence coelioscopique doit être effectuée chez ces patientes pour l'examen du péritoine, l'omentectomie et l'appendicectomie. Les taux brut de grossesse rapportés sont bons aux environs de 40%⁽⁶⁻⁸⁾. Dans certaines formes anatomopathologiques particulières comme les tumeurs « micropapillaire », le traitement conservateur doit être proposé avec la plus grande prudence voir refusé étant donné certains cas d'évolution particulièrement péjorative rapportés dans la littérature⁽⁹⁾.



Cancers de l'endomètre

Seuls les stades IA grade 1 localisés peuvent faire l'objet d'une tentative de conservation, comportant un curetage biopsie (ou une résection endoscopique dans le cas d'une tumeur très localisée) suivi d'un traitement progestatif. Le curetage biopsie, outre son rôle de réduction du volume tumoral, a pour intérêt de définir le grade avec une bonne probabilité. Il est classiquement suivi par un traitement progestatif continu pour 3 mois, date à laquelle son effet sur l'endomètre sera vérifié, puis sera poursuivi au moins 6 mois^(10,11).

La difficulté vient de l'affirmation de l'absence d'atteinte myométriale, ovarienne et ganglionnaire qui définit le stade IA. Il apparaît indispensable de disposer d'une échographie pratiquée par un spécialiste de référence ainsi que d'une IRM également pratiquée par un radiologue expérimenté dans l'exploration des cancers de l'endomètre afin de réaliser une évaluation tant myométriale que ganglionnaire⁽¹²⁾. Pour éliminer l'atteinte ovarienne, il est prudent de proposer une coelioscopie. Actuellement ce type d'attitude est à réaliser au cas par cas et dans le cadre d'études protocolisées.

La chirurgie conservatrice de la fertilité chez les patientes atteintes de tumeurs gynécologiques malignes peut être envisagée. Elle reste réservée à des patientes jeunes présentant un désir de grossesse. Ce type de procédure ne se conçoit que chez des femmes informées, sélectionnées sur des critères stricts et après discussions multidisciplinaires. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les références de cet article sont en page 22

Fertilité après chimiothérapie

C. ROUSSET-JABLONSKI, A. GOMPEL, G. PLU-BUREAU

Hôpital Hôtel-Dieu, Unité de gynécologie endocrinienne, Paris

résumé

La fertilité après cancer est un sujet de plus en plus important de nos jours, en raison des progrès réalisés ces dernières années dans le traitement de cancer survenant chez des femmes jeunes conduisant à des survies prolongées, et de la grande proportion de femmes jeunes concernées par certains cancers et notamment le cancer du sein. En effet, environ 25% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes non ménopausées^(1,2). Souvent, le « prix à payer » alors de l'amélioration de la survie est l'apparition d'une insuffisance ovarienne et d'une stérilité secondaire. Cette revue se propose d'évaluer les facteurs de risque d'insuffisance ovarienne induite liés, à la fois aux caractéristiques des patientes, et aux types de chimiothérapies utilisées. Les différentes méthodes de conservation de la fertilité sont ensuite abordées.

mots-clés

Fertilité,
Chimiothérapie,
Cryoconservation,
Insuffisance ovarienne



Facteurs de risque de toxicité ovarienne liés à la patiente

L'âge de la patiente au moment de la chimiothérapie semble le facteur le plus important d'insuffisance ovarienne induite. Plusieurs études épidémiologiques ont évalué la probabilité d'aménorrhée des patientes. Cependant la définition de cette aménorrhée n'est pas homogène et peut conduire à des résultats nettement surestimés. Une étude prospective récente portant sur plus de 500 femmes âgées de 20 à 45 ans et traitées pour un cancer du sein souligne l'importance de l'âge au moment du traitement⁽³⁾. Ainsi, les femmes âgées de moins de 35 ans ont la même probabilité de saignement (environ 85%) 36 mois après le traitement, par rapport aux femmes n'ayant pas reçu de chimiothérapie, alors que cette proportion chute à environ 20 % pour les femmes âgées de plus de 40 ans. Cette étude permet aussi d'évaluer la cinétique prospective des saignements au cours de la chimiothérapie et les années qui suivent. Cette cinétique dépend des types de chimiothérapie reçus (voir paragraphe suivant), toutes les chimiothérapies n'ayant pas le même effet sur les ovaires. Par ailleurs, le fait d'avoir des cycles réguliers conservés n'indique pas nécessairement une fertilité adéquate. La qualité du capital folliculaire peut en effet être altérée par les diverses chimiothérapies. A l'inverse, une aménorrhée temporaire n'exclut pas une grossesse ultérieure. Ainsi, une étude, portant sur 227 patientes âgées de moins de 35 ans et traitées par chimiothérapie adjuvante comportant une anthracycline, a montré que parmi les femmes ayant une grossesse ultérieure, 64% avaient des cycles réguliers, et 32% une aménorrhée temporaire post-chimiothérapie⁽⁴⁾. Ces observations interdisent tout pronostic définitif sur l'intégrité de la fonction ovarienne, et sur la possibilité d'obtention d'une grossesse.

D'autres facteurs de risque, indépendants de la chimiothérapie, doivent également être pris en compte, notamment l'indice de masse corporelle (élevé), et certains facteurs génétiques propres à la patiente. Ainsi, la probabilité d'insuffisance ovarienne induite est d'autant plus importante qu'il existe des cas familiaux d'insuffisance ovarienne précoce chez des apparentées au premier degré. Par ailleurs le gain de poids lors des traitements oncologiques semble être pour certains auteurs un facteur de risque important d'insuffisance ovarienne⁽⁵⁾.

Haut risque	Agents alkylants Cyclophosphamide Melphalan Busulfan Chlorambucil Procarbazine
Risque intermédiaire	Cisplatine Adriamycine Paclitaxel (en cours d'évaluation)
Risque faible ou nul	Méthotrexate 5-Fluorouracile Vincristine Bléomycine Actinomycine D

Tableau 1 : Niveau de toxicité ovarienne en fonction des molécules employées

Facteurs de risque de toxicité ovarienne liés à la chimiothérapie

Les chimiothérapies cytotoxiques ont pour conséquences principales, d'une part une diminution du nombre de follicules primordiaux, et d'autre part des troubles de la maturation folliculaire. Deux facteurs principaux interviennent dans cette toxicité ovarienne : le type d'agent cytotoxique et la dose cumulative utilisée. Le **tableau 1** classe les différentes molécules en fonction de leur niveau de risque toxique. Ainsi, les agents alkylants et en particulier le cyclophosphamide sont connus pour avoir une forte toxicité gonadique⁽⁶⁾. Les données concernant les taxanes sont encore contradictoires. Mais plusieurs études récentes suggèrent une toxicité ovarienne comparable à celle des anthracyclines. La toxicité ovarienne du trastuzumab, des thérapeutiques antiangiogéniques et des inhibiteurs de tyrosine kinase restent à évaluer⁽⁷⁾. Avec certains protocoles, l'insuffisance ovarienne est maximale en fin de traitement puis se corrige partiellement, notamment après les traitements par anthracyclines. A l'inverse, il semblerait que les insuffisances ovariennes induites par le protocole CMF s'aggravaient progressivement, même après l'arrêt des traitements⁽⁸⁾.

Par ailleurs, les intensifications de chimiothérapie avec greffe de moelle osseuse entraînent une insuffisance ovarienne presque constante⁽⁸⁾.

Dans ce contexte, la prévention de la fonction ovarienne des patientes traitées par chimiothérapie est une préoccupation majeure des cliniciens.

Option	Avantages	Inconvénients
FIV avec cryoconservation d'embryon	Efficace Applicable en clinique	Non réalisable chez les femmes très jeunes/célibataires Retarde l'initiation de la chimiothérapie Facteur aggravant en cas de pathologie hormono-dépendante
Cryoconservation d'ovocyte « mature » en métaphase II	Efficace chez l'animal	Faible efficacité chez l'homme Risque potentiel d'anomalie chromosomique
Cryoconservation ovarienne et autotransplantation	Haut potentiel Efficace chez l'animal Deux naissances rapportées chez l'homme	Faible efficacité chez l'homme Dans le cadre de protocoles, en cours d'étude Risque de réintroduction de la pathologie Induction d'anticorps anti-ovaires
Cryoconservation ovarienne avec xenotransplantation	Haut potentiel	Non applicable en clinique Risques de zoonoses ? Efficacité limitée
Cryoconservation ovarienne et maturation in vitro	Haut potentiel	Faible efficacité chez l'homme Technique à mettre au point Non applicable en clinique

Tableau 2 : Différentes options de cryoconservation (adapté de [10])

Méthodes de conservation de la fertilité

■ Méthodes médicamenteuses

▶▶▶▶ Contraception orale

Une étude rétrospective du German Hodgkin's Lymphoma Study Group sur 405 femmes traitées par chimiothérapie pour maladie de Hodgkin a montré qu'une prise de contraception orale était associée à un plus faible risque d'insuffisance ovarienne⁽⁹⁾. Cependant, la contre-indication des estroprogestatifs dans les cancers hormono-dépendants (notamment le cancer du sein) rend leur utilisation limitée.

▶▶▶▶ Analogues de la GnRH

Les cellules en division étant connues pour être plus sensibles aux effets cytotoxiques des agents alkylants, il a été suggéré

que l'inhibition de l'axe gonadotrope rendrait les cellules germinales moins vulnérables aux effets des chimiothérapies. Les mécanismes évoqués, pouvant expliquer l'effet protecteur des agonistes de la GnRH sont les suivants⁽¹⁰⁾ :

- La baisse de FSH entraîne une diminution de sécrétion de facteurs de croissance par les follicules pré-antraux, qui en conséquence diminue le nombre de follicules primordiaux entrant dans les stades ultérieurs de différenciation, dans lesquels ils sont plus vulnérables à la chimiothérapie.
- L'état d'hypoestrogénie diminue la perfusion ovarienne et l'accessibilité de la chimiothérapie aux ovaires
- Les agonistes de la GnRH agiraient directement sur les ovaires indépendamment de la baisse des gonadotrophines
- Les agonistes de la GnRH up-réguleraient un agent intra-ovarien anti-apoptotique (sphingosine-1-phosphate)
- L'agoniste de la GnRH protégerait les cellules souches de la lignée germinale.

Sur la base des résultats prometteurs d'études préliminaires chez l'animal, et *in vitro*, des études ont évalué l'intérêt de ces analogues chez l'homme. L'effet bénéfique ne semble exister qu'avant l'âge de 40 ans et pour des chimiothérapies ne comportant pas d'intensification de doses⁽¹⁰⁾. Cependant, le critère principal de jugement de ces études était souvent la préservation des cycles et non la fertilité. Ces études sont de puissance statistique faible (peu de sujets) ou non randomisées. Plusieurs essais randomisés sont actuellement en cours à la fois chez les femmes traitées pour cancer du sein ou lymphome ou maladie de Hodgkin⁽¹¹⁾. Ils devraient donc améliorer nos connaissances dans ce domaine.

■ Méthodes de cryoconservation

Les différentes techniques existantes sont présentées dans le **tableau 2**.

Parmi les techniques existantes de cryoconservation, celles qui sont actuellement applicables en clinique sont la cryoconservation ovarienne avec autotransplantation, et la FIV suivie de cryoconservation d'embryon.

▶▶▶▶

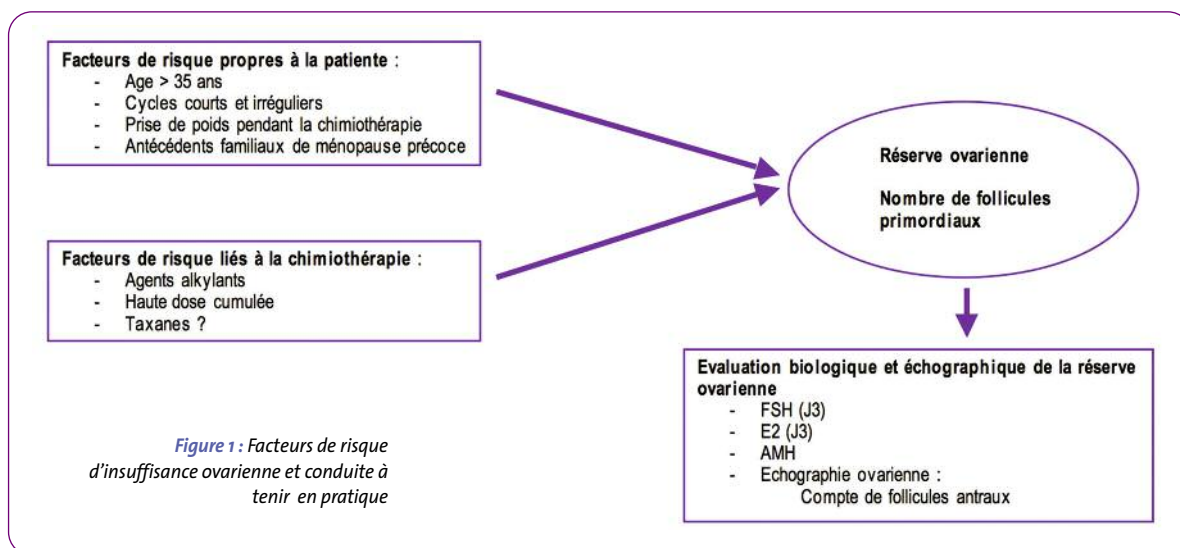
La cryoconservation ovarienne

Elle a l'avantage de permettre la conservation de centaines d'ovocytes immatures. Le tissu ovarien peut ensuite être greffé en situation orthotopique ou ectopique. L'inconvénient majeur est le risque de réintroduction de la pathologie en cas de métastase ovarienne, de lymphome, de leucémie, mais aussi en cas de tumeur solide.

La technique de cryoconservation ovarienne suivie d'autotransplantation a d'ores et déjà permis la naissance de six enfants, publiées dans la littérature⁽¹²⁻¹⁶⁾

Ces techniques peuvent également être proposées chez les filles pré-pubères. De plus, leur jeune âge permet d'évoquer le fait qu'elles ne viendront pas demander l'utilisation de leur cortex ovarien avant plusieurs années laissant espérer des progrès dans l'utilisation du cortex ovarien lorsqu'elles seront en âge de vouloir avoir un enfant⁽¹⁷⁾.

Les législateurs ouvrent aussi la voie de la cryoconservation de cortex ovarien. En effet depuis la parution du guide des bonnes pratiques en janvier 1999, « la congélation d'ovocytes et les prélèvements de fragments d'ovaire en vue de conservation pour une éventuelle AMP ultérieure restent du domaine de la recherche et doivent donc entrer dans le cadre d'un



protocole de recherche et faire l'objet d'une demande à un CCPRB ». Mais, dans la loi n°2004-800 du 6 août 2004 (Loi de bioéthique), l'article L2141-11 est ainsi rédigé : « En vue de la réalisation ultérieure d'une AMP, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinal, avec son consentement et, le cas échéant, celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur lorsque l'intéressé mineur ou majeur fait l'objet d'une mesure de tutelle, lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée. »⁽¹⁷⁾.



FIV suivie de cryoconservation d'embryon

L'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) a proposé des protocoles de stimulation utilisant les inhibiteurs d'aromatase ou le tamoxifène chez les femmes ayant des tumeurs hormonodépendantes⁽⁷⁾. Cependant l'innocuité des inhibiteurs de l'aromatase sur les enfants issus de ces stimulations n'est pas encore prouvée.

Au total, les approches combinées utilisant à la fois des agonistes et des techniques de cryoconservation peuvent optimiser les chances de grossesse ultérieure.



En pratique

Une Insuffisance ovarienne temporaire n'exclut pas une grossesse ultérieure.

En pratique, si une patiente souhaite démarrer une grossesse après chimiothérapie, il faut idéalement que cette grossesse ait lieu le plus rapidement possible, en respectant le délai de prudence, qui est en général de 2 à 3 ans, voire plus en cas de cancer du sein notamment.

En cas de désir de grossesse, et si celle-ci ne survient pas spontanément en 6 mois, ou en cas de trouble des cycles, le couple doit être adressé à un service spécialisé, où sera réalisée une évaluation de la réserve ovarienne (*Figure 1*). Selon ces résultats et le contexte du couple, une prise en charge par Procréation Médicalement Assistée au sein du couple pourra ou non être envisagée. Dans le cas contraire, le couple peut être dirigé vers un don d'ovocyte ou vers les démarches d'adoption. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Mathelin C, Brettes JP, Diemunsch P. Insuffisance ovarienne après chimiothérapie pour cancer mammaire. *Bull Cancer* 2008 ; 95 : 403-12.
2. This P. Cancer du sein et fertilité: revue critique, réflexions et perspectives. *Bull Cancer* 2008 ; 95 : 17-25
3. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006; 24:1045-51.
4. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer*. 1990; 65: 847-50.
5. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2365-70.
6. Sonmez M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 2006; 11: 422-34.
7. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917-31.
8. Meirrow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Moll Cell Endocrinol* 2000; 169: 123-31
9. Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23: 7555-64.
10. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist*. 2007;12:1044-54.
11. National Cancer Institute. Goserelin in Preventing Ovarian Failure in Women receiving Chemotherapy for Breast Cancer. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00068601>
12. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004 ; 364: 1405-10.
13. Meirrow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005; 353: 318-21.
14. Demeestere I, Simon P, Emiliani S et al. Fertility after preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007; 12: 1437-42.
15. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008; 23: 2266-72.
16. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian tissue: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008; 23: 1531-7.
17. Poirot C, Brugières L, Genestie C, et al. Ovarian tissue cryopreservation for prepubertal girls: indications and feasibility. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005; 33: 799-803.

Actualités sur les thérapies ciblées dans les cancers épithéliaux de l'ovaire

FRÉDÉRIC SELLE

Service d'Oncologie médicale, Hôpital Tenon, Paris

résumé

Malgré une prise en charge chirurgicale initiale de qualité suivie du standard actuel de chimiothérapie carboplatine/paclitaxel, le pronostic des CEO à un stade avancé est sombre avec seulement 30% de patientes en vie à 5 ans. L'angiogenèse tumorale avec notamment le VEGF semble être une cible prometteuse. Les résultats obtenus avec le bévacizumab monothérapie ou en association à la chimiothérapie dans les CEO sont très encourageants en terme de taux de réponse et de survie sans progression en situation de rechute y compris platine résistante. Deux essais de phase III randomisés prospectifs sont en cours et évaluent l'intérêt d'associer le bévacizumab à la combinaison paclitaxel/carboplatine suivi ou pas d'un traitement de maintenance par bévacizumab monothérapie. D'autres anti-angiogéniques tels que le VEGF trap et les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) (sorafenib, sunitinib) sont amenés à se développer. Le CEO est aussi un modèle de tumeur immunologique et la famille des IMiDs (thalidomide et ses analogues moins toxiques) pourraient constituer une classe thérapeutique des plus prometteuses de part ses propriétés immunomodulatrices et antiangiogéniques. Les TKI des récepteurs EGFR fréquemment sur-exprimés dans les CEO, mais aussi les inhibiteurs des voies de signalisation sont en cours d'évaluation. Src et m-TOR apparaissent comme des cibles pertinentes. Il est primordial d'inclure les patientes dans les essais thérapeutiques pour évaluer ces thérapies ciblées.



Introduction

Le diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire (CEO) est porté tardivement dans 70% des cas et le pronostic notamment de ces formes avancées est redoutable. La survie à 5 ans n'excède pas 30%. Le traitement de première ligne doit reposer sur une chirurgie réalisée par une équipe chirurgicale entraînée dont l'objectif est l'exérèse complète des lésions suivie d'une chimiothérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) au paclitaxel. Quarante pour cent des patientes atteintes d'un CEO répondent à la chimiothérapie de première ligne avec 20 à 30% de réponse complète histologique à la laparotomie de second look, lesquelles vont malgré tout dans 50 à 60% rechuter dans un délai de 2 ans (ICON3)⁽¹⁾. La rechute des CEO est une situation très fréquente. Le pronostic pourrait être réellement amélioré par l'apport des thérapies ciblées et leur développement doit à la fois reposer sur un rationnel biologique et l'inclusion des patientes dans les essais thérapeutiques. Une des principales nouvelles approches thérapeutiques du CEO est celle de l'inhibition de l'angiogenèse et de nouvelles cibles semblent prometteuses (m-TOR, Src, EGFR...).

L'angiogenèse est sous le contrôle de facteurs pro-angiogéniques et antiangiogéniques parmi lesquels le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) est un acteur très important. Six types de VEGF ont été identifiés, le VEGF-A (avec cinq isoformes de tailles différentes) le VEGF-B, le VEGF-C, le VEGF-D, VEGF-E et le PlGF 1 et 2 (*Placenta Growth Factor*). Ces protéines VEGF interagissent avec des récepteurs tyrosines kinases VEGFR-1 (FLT-1), VEGFR-2 (KDR/FLK-1) et VEGFR-3 (FLT-4) (*Figure 1*). Le VEGF-A, le plus connu se lie aux récepteurs VEGFR-1 et 2 pouvant former des hétérodimères avec le VEGF-B. Il augmente la perméabilité vasculaire entraînant une extravasation des protéines essentielle au développement vasculaire et à la survie des cellules endothéliales dans les vaisseaux néoformés. Son effet angiogénique est potentialisé par la neuropiline. Le VEGF-C lui se fixe sur VEGFR-3 et intervient dans la prolifération des vaisseaux lymphatiques. Le niveau d'expression du VEGF est sous la dépendance de plusieurs facteurs (nitrite d'oxyde (NO), facteurs de croissance (PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*,...)) mais le plus déterminant est l'hypoxie (*figure 2*).

mots-clés

Cancer de l'ovaire, Antiangiogéniques, Anti-VEGF, Inhibiteurs des voies de signalisation, Inhibiteurs de EGFR

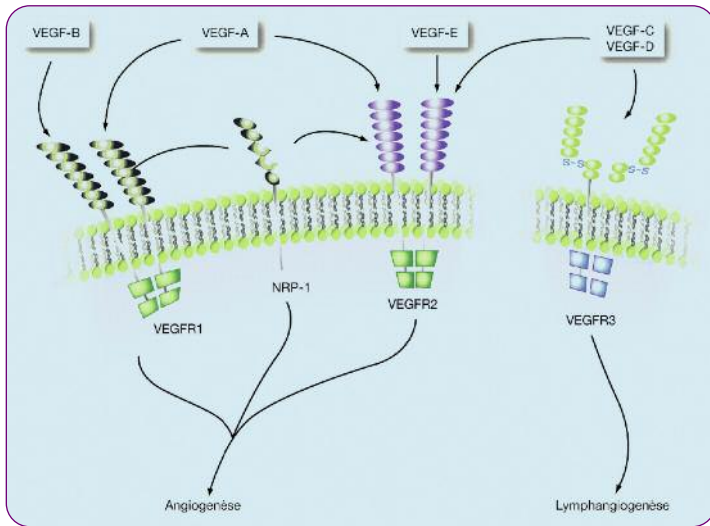


Figure 1 : Les VEGF et leurs récepteurs (d'après *Thérapies ciblées des cancers* par Axel Kahn AMGEN Collection)

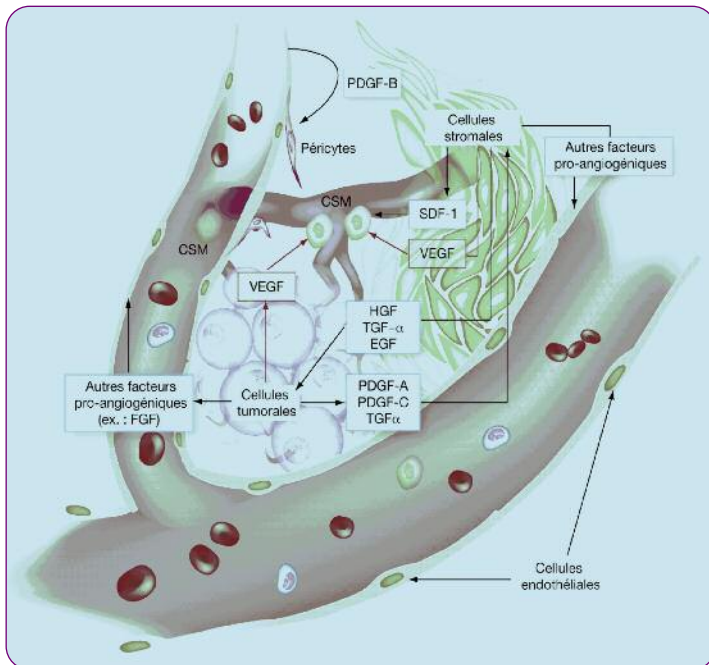


Figure 2 : Les médiateurs de l'angiogenèse (d'après *Thérapies ciblées des cancers* par Axel Kahn AMGEN Collection)

L'angiogenèse tumorale survient dès que la tumeur dépasse la taille de 1 à 2 mm après une première phase avasculaire qui est suivie d'un « switch angiogénique » au sein de la tumeur. L'angiogenèse tumorale se différencie de l'angiogenèse physiologique par un réseau vasculaire anormal (néo-vaisseaux désorganisés, perméables, immatures, dépourvus de péricytes

et dont la survie dépend du VEGF) et donc peu favorable à l'accessibilité de la tumeur à la chimiothérapie.

L'angiogenèse est un phénomène essentiel dans la physiologie du cycle ovarien car elle est impliquée dans la maturation des follicules ovariens puis le développement et la régression du corps jaune⁽²⁾. Il n'est donc pas surprenant que les cancers épithéliaux de l'ovaire expriment les récepteurs VEGFR et que l'inhibition de leurs ligands puissent induire une activité anti-tumorale par un mode d'action anti-angiogénique. Le VEGF est hyper-exprimé dans les cancers de l'ovaire et est associé à la formation de l'ascite, de la carcinose péritonéale et un mauvais pronostic⁽³⁾.

Les inhibiteurs de l'angiogenèse

Les anti-VEGF

Bévacizumab (Avastin[®]) est le premier anticorps monoclonal recombinant chimérique dirigé directement contre le VEGF-A. Il a obtenu son AMM en 2004 dans les cancers colo-rectaux métastatiques en association à une chimiothérapie à base de 5 FU et en 2006 dans les cancers du poumon non à petites cellules en association à une chimiothérapie de type paclitaxel/carboplatine. Dans deux études de phase II, le bévacizumab en monothérapie à la posologie de 15 mg/kg a été évalué sur un total de 110 patientes présentant un CEO en rechute dont 54,5% présentaient une rechute platine résistante donc de très mauvais pronostic. Les résultats sont très encourageants avec des taux de réponse de 15,9 à 21% et des médianes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) respectivement de 4,5 mois et de 10,7 à 17 mois⁽⁴⁻⁵⁾.

Il existe un rationnel à associer le bévacizumab à la chimiothérapie. En effet, l'activité anti-angiogénique du bévacizumab notamment par son action de « normalisation vasculaire » des vaisseaux néo-formés favorise ainsi une meilleure pénétration des drogues de chimiothérapie dans les masses tumorales. Ainsi, dans les CEO l'association du bévacizumab au cyclophosphamide oral faible dose a été étudié, la chimiothérapie métronomique ayant montré sa capacité à inhiber l'angiogenèse notamment par ses effets sur la prolifération des cellules endothéliales. Garcia et al. ont traité 70 patientes atteintes d'un CEO en rechute après une première ligne à base de platine, par du bévacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines combiné au cyclophosphamide 50 mg/ j⁽⁶⁾. 56 % des patientes ont une maladie sans progression à 6 mois et 24% (17 patientes) ont présenté une réponse partielle. Les médianes de survie sans progression et de survie globale ont été respectivement de 7,2 et 16,9 mois. Le bévacizumab en association au carboplatine/paclitaxel a été utilisé dans une étude de phase II en première ligne chez des patientes atteintes d'un CEO avec un

taux de réponse complète de 56% et 26% de réponse partielle avec un profil de toxicité acceptable⁽⁷⁾. Deux grandes études de phase III randomisées prospectives sont actuellement en cours pour évaluer le bénéfice de l'adjonction du bévacuzimab à la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel suivi ou pas d'une maintenance par bévacuzimab monothérapie (GOG 218 en Amérique du Nord et ICON07 en Europe) (figure 3).

■ Aflibercept

VEGF trap (Aflibercept) est un récepteur soluble chimérique pouvant fixer VEGF-A, VEGF-B et PlGF avec une affinité beaucoup plus forte que les anticorps anti-VEGF. Son utilisation en monothérapie en 3ème ligne dans le CEO a fait l'objet d'une étude randomisée contre placebo dont les premiers résultats ont été présentés à l'ASCO 2007. A la dose de 2mg/kg toutes les deux semaines, Aflibercept permet d'obtenir un taux de réponse de 8% et un contrôle de la maladie tumorale dans 40% des cas, au prix d'effets secondaires connus des antiangiogéniques (HTA, protéinurie)⁽⁸⁾. Son association à paclitaxel/carboplatine est à l'étude à la dose de 6 mg/kg/21j.

■ Inhibiteurs de tyrosine kinase

Sorafenib (Nexavar[®]) est un inhibiteur de Raf (voie de signalisation des MAPK) et possède également une activité antiangiogénique par son action sur VEGFR-3 et PDGFR. Son intérêt est bien établi dans le cancer du rein. Une étude multicentrique de phase II dans le CEO récurrent et/ou résistant au platine est en cours⁽⁹⁾.

Vatalanib est un inhibiteur de tous les récepteurs du VEGF. Une étude de phase I portant sur son association à la chimiothérapie standard dans le cancer de l'ovaire de stades IC à IV a démontré sa bonne tolérance jusqu'à la dose de 1250 mg/j et un bénéfice clinique total allant jusqu'à 76% (réponses complètes, partielles et stabilité)⁽¹⁰⁾.

■ Les IMiDs : thalidomide et ses analogues

Les IMiDs ont montré une activité prometteuse dans les cancers de l'ovaire d'une part pour leurs effets antiangiogéniques via le VEGF, le bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*), le TGF- α (*Transforming Growth Factor*) et le TNF- α et pour leurs effets immunomodulateurs (co-stimulation des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK (*Natural Killer*), augmentation de l'ADCC (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*) et inhibition des lymphocytes T régulateurs). Plusieurs études sur le thalidomide en monothérapie sur un nombre limité de patientes lourdement pré-traitées pour un cancer de l'ovaire ou du péritoine ont montré une efficacité avec un taux de réponse variant de 7.7 à 18% selon une évaluation basée sur des critères RECIST et une diminution de plus de 50% du taux

de CA125 chez 33 à 53% des patientes⁽¹¹⁾. Encore plus prometteur est l'association des IMiDs à la chimiothérapie cytotoxique suggérant une potentialisation de l'activité de la chimiothérapie par les IMiDs. Levi S. Downs et al. ont randomisé 75 patientes atteintes de cancer de l'ovaire en rechute avec un intervalle libre sans traitement de 7 mois (topotécan *versus* topotécan + thalidomide)⁽¹²⁾. L'association s'est révélée significativement plus efficace en terme de taux de réponse (47 vs 21% p=0.03) et de SSP (6 vs 4 mois ; p = 0.02) sans augmentation significative de la toxicité. La médiane de SG a été de 14.8 mois (IC 95%, 13.2-28 mois) chez les patientes ayant reçu le topotécan monothérapie et de 18.8 mois (IC 95%, 13.9-33.1) chez les patientes ayant reçu l'association (p=0.67). Cependant, les effets secondaires du thalidomide incluant la somnolence, la constipation, la neurotoxicité et le risque thrombotique rendent nécessaire le développement d'analogues du thalidomide moins toxiques. Sous l'impulsion du groupe GINECO, un essai en 2 étapes devrait débiter avec une première étape de phase II utilisant le lénalidomide (Revlimid[®]) chez des patientes présentant une rechute tardive (> 6 mois) d'un cancer de l'ovaire suivie d'une deuxième étape de phase I associant le lénalidomide à la combinaison de chimiothérapie doxorubicine pégylée/carboplatine.

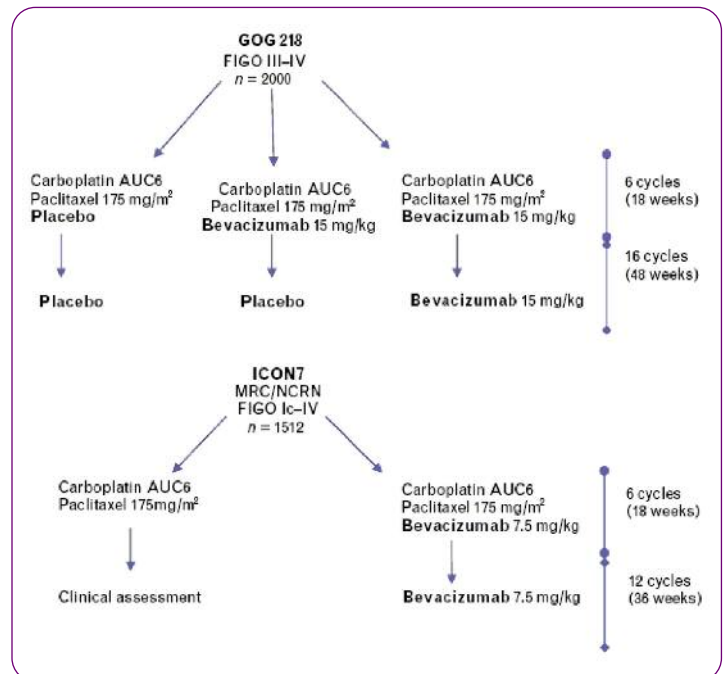


Figure 3 : Etudes GOG 218 et ICON7 (d'après D.Rosa et coll. *Curr Opin Oncol* 2007 19 : 497-505)

Inhibiteurs de la signalisation intracellulaire

Inhibiteurs de M-TOR : Temsirrolimus; Everolimus

Les facteurs de croissance EGF (*Epidermal Growth Factor*), VEGF interagissent avec des récepteurs à tyrosine kinase dont la phosphorylation active les voies de signalisation intracellulaire telles que PI3K/AKT/mTOR ; Ras/Raf/MEK/MAPK et JAK/STAT3 qui sont impliquées dans la prolifération, l'invasion et la survie cellulaire (figure 4). mTOR (sérine-thréonine kinase) intervient dans la synthèse de protéines activant la progression du cycle cellulaire et contrôlant le cytosquelette membranaire mais aussi participe à l'angiogenèse via la régulation de la synthèse de HIF (*Hypoxia Inducible Factor*). AKT est suractivée dans les cancers ovariens avec comme conséquence une surexpression de mTOR. Les inhibiteurs de mTOR tels que la rapamycine et ses dérivés ont une action antiproliférative (arrêt du cycle cellulaire en phase G1 sans induire d'apoptose) Mais des études *in vitro* ont montré que les inhibiteurs de mTOR augmentent l'apoptose induite par le cisplatine et le carboplatine dans des lignées de cellules tumorales ovariennes mutées p53 de sensibilité diminuée aux dérivés du platine⁽¹³⁾. Mabuchi et al. ont montré dans leur étude d'une part *in vitro* que RAD001/Everolimus augmente l'apoptose induite par le cisplatine dans des cellules tumorales ovariennes ayant une suractivation de la voie AKT/mTOR, alors que cet effet est minime dans les lignées cellulaires ne surexprimant pas mTOR ; et d'autre part *in vivo*, que everolimus diminue la dissémination tumorale et la production d'ascite dans des modèles animaux ce qui prolonge la survie⁽¹⁴⁾. Les auteurs observent qu'everolimus majore *in vivo* l'efficacité du cisplatine de manière plus significative qu'*in vitro*, l'hypothèse posée pour expliquer ce phénomène repose sur l'action double de cette molécule qui présente des effets antiangiogéniques et antiprolifératifs. Hidalgo et al. ont étudié Temsirrolimus, un autre inhibiteur de mTOR, chez 63 patients lourdement traités atteints de différents types de cancers avancés, dont deux CEO. Les résultats ont été en faveur d'une bonne tolérance, associée à une activité antitumorale intéressante avec 6 patients obtenant un bénéfice clinique évident (3 réponses partielles et 3 stabilisations)⁽¹⁵⁾.

Inhibiteurs de SRC kinase

Src est une tyrosine kinase intracellulaire à la croisée de nombreuses voies de signalisation intracellulaire parmi lesquelles : PI3K/AKT/mTOR ; Ras/Raf/MEK/MAPK et JAK/STAT3, connues pour leur implication dans la prolifération et la survie cellulaire mais aussi capable d'interagir avec FAK (focal adhesion kinase) qui a une action dans l'adhésion

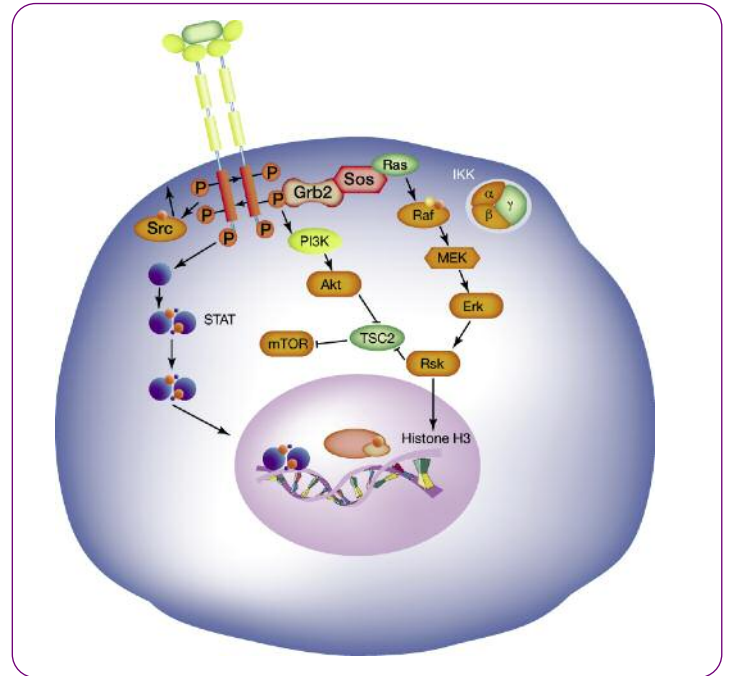


Figure 4 : Principales cibles cellulaires des inhibiteurs de kinases. Des inhibiteurs de kinase ont été développés contre des RTK, le TK de la famille Src dont l'activation modifie les propriétés de la cellule tumorale et favorise les métastases, les Ser/Thr Raf, MEK et mTOR, les kinases du complexe IKK et des Ser/Thr kinases nucléaires comme CDK4 et les kinases de la famille Aurora qui contrôlent le cycle cellulaire. Des inhibiteurs de la PI3K sont en cours de développement préclinique. Les TK sont représentées en rouge, les Ser/Thr kinases en orange, la PI3K en jaune. (d'après *Thérapies ciblées des cancers* par Axel Kahn AMGEN Collection)

cellulaire et la motilité cellulaire. Cibler cette enzyme présente donc le double intérêt d'inhiber à la fois la prolifération et la migration cellulaire. Une étude de Dressman et al. portant sur les profils génomiques des cancers ovariens a démontré que l'activation de la voie de Src est associée à un mauvais pronostic⁽¹⁶⁾. AZD0530 est un inhibiteur de Src/Abl, dont l'activité antitumorale, en monothérapie, porte sur la prolifération, l'invasion et la migration cellulaire. En association aux cytotoxiques, il a été démontré *in vitro* que l'inhibition de Src peut augmenter la sensibilité cellulaire aux taxanes et aux platines⁽¹⁷⁾. *in vivo*, AZD0530 restaure la sensibilité aux taxanes dans les cancers devenus résistants en augmentant l'apoptose cellulaire chimioinduite. Selon ces données, l'association d'un inhibiteur de Src à une chimiothérapie de type Taxol-Carboplatine, permettrait d'augmenter le taux de réponse et d'obtenir un bénéfice clinique plus durable. Basée sur ce rationnel et une étude de phase I, une étude internationale de phase II randomisée (OVERT 1) est en cours comparant AZD0530 + paclitaxel-carboplatine suivi d'un traitement par AZD0530 en maintenance, à un bras contrôle comprenant paclitaxel-carboplatine + Placebo⁽¹⁸⁾.



Inhibiteurs de l'EGFR

La super famille des EGFR est constituée de quatre récepteurs à activité tyrosine kinase : c-ERBB1/EGFR/EGFR1 (communément appelé EGFR), ERBB2/HER2 (HER2), ERBB3/HER3, ERBB4/HER4. Les principaux ligands EGF et TGF α de ces récepteurs provoquent leur internalisation, entraînant une cascade de phosphorylation dont les effets cellulaires aboutissent à la prolifération, la survie, la migration cellulaire et l'angiogenèse. Une surexpression de l'EGFR est retrouvée dans 60 à 70% des cancers ovariens épithéliaux et il semblerait que cette surexpression soit un facteur indépendant de mauvais pronostic.

■ Inhibiteurs de tyrosine kinase

in vitro, le gefitinib (IRESSA[®]) étudié sur des lignées de cellulaires tumorales ovariennes, potentialise l'effet cytotoxique du platine et a les capacités de moduler les mécanismes de résistance aux cytotoxiques classiques. En s'appuyant sur ce rationnel, une étude de phase II de Pautier et coll. a porté sur l'association de gefitinib au paclitaxel et au carboplatine en 2^{ème} chez 68 patientes atteintes de cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs (26 résistantes ou réfractaires au platine et 42 sensibles au platine)⁽¹⁹⁾. Les patientes recevaient gefitinib à la dose de 500mg/j, paclitaxel 175mg/m² et carboplatine AUC5 toutes les 3 semaines pour 6 à 8 cycles sans bras comparateur. Les résultats sont encourageants avec un taux de réponse objective et un taux de contrôle tumoral de 19.2% et 69.2% respectivement chez les patientes réfractaires ou résistantes au platine ; et de 61.9% et 81% respectivement chez patientes sensibles au platine.

in vitro, erlotinib (TARCEVA[®]) permet d'inhiber la croissance cellulaire des lignées tumorales résistantes au platine. Une étude de phase Ib de Vasey et al. a porté sur 45 patientes atteintes de cancer ovarien stades FIGO III IV, en situation adjuvante. Les patientes recevaient docetaxel 75mg/m², carboplatine AUC5 et erlotinib toutes les trois semaines pour 6 cycles, puis un traitement de maintenance par erlotinib. La dose maximale tolérée d'erlotinib a été autour de 75mg en association à la chimiothérapie, la dose de 150mg envisagée pour la maintenance est associée à une forte toxicité cutanée (rash 44%). En terme d'efficacité anti-tumorale, le taux de réponse global était de 52% (5 RC et 7 RP sur 24 patientes évaluables) ; les médianes de SSP et de SG chez les patientes recevant erlotinib en maintenance sont respectivement de 14.8 mois et 37 mois⁽²⁰⁾. Ces résultats prometteurs ont servi de base à l'élaboration d'un essai de phase III multicentrique de l'EORTC comparant erlotinib 150mg en maintenance *versus* observation chez des patientes atteintes de cancer ovarien stade I (à haut risque) à IV sans signe de progression après une première ligne

de chimiothérapie à base de sel de platine.

Lapatinib (Tyverb[®]) est un inhibiteur réversible de l'activité tyrosine kinase de EGFR et HER2. Lapatinib a démontré une activité antitumorale supérieure en association aux taxanes, comparativement à la monothérapie. Une étude de phase I/II multicentrique, portant sur l'association du lapatinib au paclitaxel/carboplatine dans le traitement des cancers ovariens stades III/IV en récurrence a montré un bon profil de tolérance et surtout des résultats très encourageants avec un bénéfice clinique total de 79% (réponse complète 21%, réponse partielle 29%, stabilité 29%)⁽²¹⁾.

■ Anticorps anti EGFR

L'utilisation du trastuzumab (Herceptin[®]) est décevante dans les cancers de l'ovaire avec une incidence de surexpression de HER 2 < 10%. Une étude du GOG utilisant le trastuzumab chez des patientes présentant un CEO en rechute et/ou réfractaire retrouve un taux de réponse globale seulement de 7%, sans aucune corrélation avec la survie globale et la survie sans progression⁽²²⁾. Si HER 2 est peu exprimé dans les cancers de l'ovaire, la voie de HER 2 est souvent hyperactivée. Une étude de phase II de Gordon et al. utilisant pertuzumab (Omnitarg[®]) (qui empêche la dimérisation de HER 2 et inhibe de multiples voies de signalisation médiées par HER 2) en monothérapie sur 123 patientes atteintes de cancer ovarien de stade avancé démontre sa bonne tolérance et un taux de réponse global de 4.3%⁽²³⁾. L'activation de HER2 par son statut phosphorylé (pHER2) a été étudiée en histologie, les résultats montrent que la survie sans progression est de 20.9 semaines chez les patientes pHER2 positives *versus* 5.8 semaines chez les patientes pHER2 négatives. Le statut pHER2 semble donc être un facteur prédictif de réponse à pertuzumab.



Conclusion

Le pronostic des CEO à un stade avancé reste mauvais malgré une prise en charge chirurgicale de qualité et les tentatives d'ajouter une troisième drogue de chimiothérapie à la combinaison paclitaxel/carboplatine que ce soit en concomitant ou en séquentiel. Pour des raisons diverses, le développement des thérapies ciblées dans le CEO a pris du retard par rapport à d'autres tumeurs solides et il est urgent de le rattraper et d'inclure les patientes dans les essais thérapeutiques. Seules les thérapies ciblées peuvent laisser espérer un réel progrès et les anti-angiogéniques tels que les anti-VEGF pourraient être les premiers à l'incarner. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les références de cet article sont en page 22

Cancer(s) de l'ovaire : des anomalies moléculaires aux cibles thérapeutiques

JÉRÔME ALEXANDRE

Université Paris Descartes, Hôtel Dieu, service d'oncologie, Paris

résumé

Deux grands types de carcinome ovarien doivent être individualisés. Les carcinomes séreux de haut grade seraient en fait d'origine tubaire dans la moitié des cas. Ils se caractérisent par une grande instabilité génomique et par une inactivation habituelle des gènes BRCA1 ou 2 et p53. Pour ces tumeurs, les inhibiteurs de PARP paraissent prometteurs. Les tumeurs de bas grade peuvent être séreuses, mucineuses ou endométrioïdes. Elles se forment à partir de kystes ovariens métaplasiques et non directement à partir de l'épithélium de surface. Les gènes p53 et BRCA1 sont généralement fonctionnels tandis que les mutations de Ki-Ras ou Raf sont fréquentes. Ces premières données confirment que les carcinomes ovariennes sont des pathologies hétérogènes justifiant des traitements adaptés aux anomalies moléculaires.

mots-clés

Ovaire,
Carcinome,
BRCA1,
p53,
Ki-Ras

Une des tendances fortes de la cancérologie des dix dernières années est la sous-catégorisation des tumeurs malignes en fonction d'anomalies moléculaires spécifiques. Il en est ainsi des cancers du sein, du poumon et du côlon. Ce démembrement a permis de montrer qu'il existe bien souvent plusieurs voies d'oncogenèse pour une même tumeur primitive et constitue surtout un premier pas vers l'individualisation thérapeutique.

Depuis longtemps, il est reconnu que les carcinomes ovariens constituent un groupe hétérogène de tumeurs. Le grade histopronostic (haut versus bas grade) et le type histologique (séreux le plus fréquent, endométrioïde, mucineux ou à cellules claires) influencent à la fois la chimiosensibilité et la survie. Plus récemment, des études moléculaires et histologiques ont permis de confirmer la nécessité de distinguer plusieurs types de tumeurs épithéliales de l'ovaire pour orienter les choix thérapeutiques⁽¹⁾:

- Le carcinome séreux de haut grade, dit de type 2
- Les carcinomes de bas grade séreux, endométrioïdes ou mucineux, dits de type 1
- A part, le carcinome à cellules claires



Le carcinome séreux de haut grade

Il s'agit du type le plus fréquent, représentant environ 60% des carcinomes ovariens. Son évolution clinique est rapide et la présentation clinique habituelle est celle de tumeurs ovariennes bilatérales associées à une carcinose péritonéale généralisée (stades FIGO III-IV). On en rapproche le carcinome séreux tubaire, considéré comme beaucoup plus rare, et le carcinome séreux péritonéal primitif. En fait, le diagnostic différentiel entre ces trois types de carcinome séreux est souvent difficile sur le plan clinique et pathologique. De plus, les tumeurs de siège apparent ovarien, tubaire ou péritonéal présentent des profils d'expression génique très proches⁽³⁾. Ces trois entités sont donc fréquemment regroupées sous le terme de **carcinome séreux pelvien de haut grade**.

L'origine cellulaire des carcinomes séreux de haut grade est longtemps restée une énigme, aucune lésion pré-néoplasique n'ayant jamais été identifiée^(1,3).

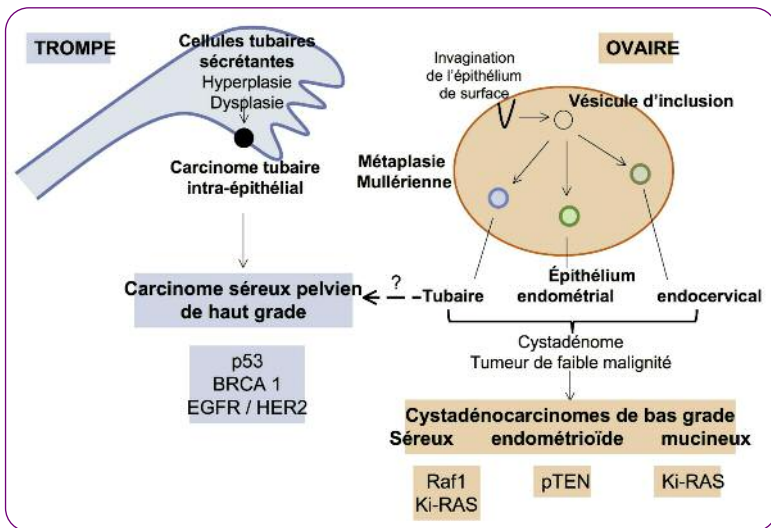


Figure 1 : Oncogénèse des carcinomes séreux de haut grade et des carcinomes de bas grade

L'association avec une tumeur de l'ovaire bénigne (cystadénome) ou de faible malignité est exceptionnelle. Une partie du voile a sans doute été levée par l'examen systématique de pièces d'annexectomie prophylactique chez des patientes porteuses d'une mutation sur les gènes BRCA 1 ou 2 associée à un risque élevé de carcinome séreux de haut grade (de l'ordre de 50% sur une vie entière). Plusieurs études ont montré que la quasi-totalité des lésions malignes détectées chez ces patientes asymptomatiques siégeaient sur les franges de la partie distale de la trompe et non sur l'ovaire⁽¹⁾. De plus, un carcinome tubaire intra-épithélial (CTIP) a été détecté chez 50% des patientes présentant un carcinome séreux pelvien et de statut BRCA inconnu. Chez ces patientes, l'analyse des mutations du gène p53 a permis de confirmer une origine commune entre le CTIP et les lésions péritonéales⁽²⁾. La conclusion de ces études est qu'une part importante des carcinomes séreux pelviens de haut grade aurait en fait une origine tubaire, souvent ignorée par les critères histologiques classiques^(1,3) (figure 1). L'épithélium tubaire est constitué de cellules ciliées et de cellules sécrétantes. Ce sont ces dernières qui semblent être en cause, en subissant les étapes classiques : hyperplasie simple puis atypique, dysplasie et enfin carcinome intra-épithélial.

Sur le plan cytogénétique, les carcinomes séreux de haut grade se caractérisent par l'importance des anomalies chromosomiques et une fréquente aneuploïdie. Plusieurs anomalies moléculaires ont été mises en évidence qui participent à l'oncogénèse et constituent de potentielles cibles thérapeutiques^(1,4):

> **BRCA1 et 2** : Ils sont à eux deux en cause dans 90% des formes familiales de cancer de l'ovaire. BRCA1 et 2 sont impliqués dans la réparation des coupures double brin sur

l'ADN⁽⁵⁾. BRCA1 joue un rôle central dans la régulation de la réponse cellulaire aux lésions double brin incluant l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation par recombinaison homologue. Les formes familiales représentent 10% des cancers de l'ovaire et sont presque toujours des tumeurs séreuses de haut grade. Dans les tumeurs séreuses sporadiques, BRCA 1 et 2 sont rarement mutés mais leur expression serait diminuée dans 50 à 90% des cas. Les mécanismes de cette diminution d'expression restent mal compris mais semblent impliquer dans certains cas une perte d'hétérozygotie ou une hyperméthylation du promoteur.

> **p53** : Sa mutation et/ou son inactivation sont fréquentes (80%) et très précoces dans l'oncogénèse des tumeurs séreuses de haut grade. Les pertes d'activité des gènes BRCA1 ou 2 et de p53 agissent de façon synergique pour induire l'instabilité génétique qui caractérise les tumeurs séreuses de haut grade.

> **HER1 et 2** : ils sont fréquemment surexprimés dans les tumeurs de haut grade. Cependant, il ne semble pas exister de mutation d'HER1, récepteur de l'EGF, habituellement associée à une efficacité accrue de l'erlotinib.



Les carcinomes de bas grade

Ils partagent certaines caractéristiques cliniques^(1,4) :

- Ils sont très souvent associés à des lésions de carcinome de faible malignité (dit « border-line »)
- L'âge au diagnostic est plus jeune (43 ans, versus 61 ans pour l'ensemble des cancers ovariens)⁽⁶⁾.
- Ces tumeurs d'évolution relativement lente sont plus souvent unilatérales et diagnostiquées à un stade localisé
- Leur chimiosensibilité est un peu plus faible que les tumeurs de haut grade mais la survie globale est généralement meilleure à stade égal. Les tumeurs mucineuses de stade avancé, considérées comme très chimiorésistantes, sont cependant de plus mauvais pronostic que les tumeurs séreuses.

Ces tumeurs ne se forment pas directement à partir du revêtement de surface de l'ovaire qui est d'origine mésothélial. Leur origine anatomique semble plutôt être le kyste d'inclusion formé à partir d'une invagination de l'épithélium de surface dans le stroma ovarien au décours de l'ovulation^(1,3). Ces kystes subissent secondairement une métaplasie « mullérienne » conduisant à un épithélium de type tubaire, endométrial ou endocervical. C'est cet épithélium métaplasique qui peut être le siège d'une transformation maligne. Les kystes d'inclusion

sont considérés comme tumoraux lorsqu'ils dépassent un centimètre, on parle alors de cystadénome séreux, endométrioïde ou mucineux (*figure 1*). Des structures kystiques mullériennes susceptibles de se cancériser seraient également présentes dans les zones paratubaires et para-ovariennes⁽³⁾. Les anomalies moléculaires rencontrées se distinguent nettement de celles des carcinomes de haut grade. Les inactivations de p53 ou de BRCA1 sont rarement rencontrées. Une activation dérégulée de la voie Ras-Raf-MAP kinases est par contre fréquente et précoce. Une mutation de ki-Ras ou de B-Raf est ainsi retrouvée dans respectivement 33% et 35% des carcinomes séreux de bas grade, mais presque jamais dans les carcinomes séreux de haut grade⁽⁷⁾. La fréquence des mutations de Ki-Ras atteint 50% dans les carcinomes mucineux⁽⁸⁾. Les tumeurs endométrioïdes se distinguent par la fréquence de mutation du gène suppresseur pTEN⁽⁴⁾.



Le carcinome à cellules claires

Il représente 5% des carcinomes ovariens en France, mais 25% au Japon⁽⁹⁾. Il est le plus souvent diagnostiqué au stade I (tumeur unilatérale) et son pronostic est alors identique aux formes séreuses. Cependant, les formes avancées sont associées à un très mauvais pronostic du fait d'une grande chimio-résistance.

L'origine du carcinome à cellules claires reste sujette à controverse. Il a été suggéré qu'il puisse avoir une origine commune avec le carcinome endométrioïde de l'ovaire. A l'appui de cette hypothèse, l'association fréquente du carcinome à cellules claires à des lésions d'endométrieose et l'existence d'une corrélation entre leur profil d'expression et l'épithélium endométrial⁽¹⁰⁾. Cependant, une autre étude a montré un profil d'expression génique des carcinomes à cellules claires de l'ovaire non distinguable de celui des tumeurs primitives rénales (également à cellules claires) et se différenciant nettement des autres tumeurs de l'ovaire⁽¹¹⁾.

Sous-types	cibles	Thérapeutiques potentielles
Séreux de haut grade	BRCA1 P53 EGF-R	Inhibiteur de PARP Inhibiteur du cycle cellulaire Anticorps antiEGFR, erlotinib
Bas grade Endométrioïde	pTEN	Inhibiteur mTOR (temsirolimus, evolrolimus)
Séreux et mucineux	Raf1 et Ki-Ras	Sorafenib, inhibiteurs de MAPK
Tout type	SRC VEGF	Dasatinib Bevacizumab, inhibiteurs des récepteurs du VEGF

Tableau 1 : Principales cibles thérapeutiques potentielles dans les carcinomes ovariens

A la différence des tumeurs séreuses, celles à cellules claires ne présentent généralement pas de perte d'activité de p53 et les anomalies du caryotype sont limitées. Parmi les anomalies moléculaires pouvant constituer de potentielles cibles thérapeutiques, on peut citer l'inactivation fréquente de pTEN et la surexpression d'enzymes anti-oxydantes, qui participe probablement à la chimiorésistance⁽⁹⁾.



Implications thérapeutiques

Plusieurs des anomalies moléculaires décrites plus haut pourraient être des cibles thérapeutiques potentielles (*Tableau 1*).

Les tumeurs présentant une expression diminuée de BRCA1 pourraient être plus sensibles aux cytotoxiques entraînant des lésions sur l'ADN (alkylants, anthracyclines) du fait d'une déficience des systèmes de réparation. A l'inverse, ces tumeurs seraient plus résistantes aux taxanes car BRCA1 est également impliqué dans le contrôle de la mitose⁽⁵⁾. L'intérêt d'adapter la chimiothérapie au statut BRCA1 doit cependant être validé par des études prospectives. Une autre voie prometteuse pour cibler les tumeurs déficientes pour BRCA1 concerne les inhibiteurs de la poly-ADP-ribose polymérase (PARP). Cet enzyme joue un rôle essentiel dans la réparation de l'ADN par le système d'excision de nucléotide. L'inhibition de PARP dans des cellules déficientes pour BRCA1 entraîne une accumulation rapidement létale de lésions sur l'ADN. Les premiers essais cliniques ont montré une efficacité intéressante dans des tumeurs de l'ovaire mutées pour BRCA1.

L'intérêt théorique des inhibiteurs du récepteur de l'EGF paraît limité aux tumeurs séreuses de haut grade du fait de la surexpression de ce récepteur et surtout la rareté des mutations de Ki-Ras et de B-Raf, alors que celles-ci sont fréquentes dans les tumeurs de bas grade.



Conclusion

Des données pathologiques et moléculaires récentes ont permis de mieux cerner l'origine des carcinomes dits « ovariens ». L'origine fréquemment tubaire des carcinomes de haut grade doit faire préférer le terme de « carcinome séreux pelvien de haut grade ». Au-delà de ces considérations nosologiques, l'identification de deux grandes voies moléculaires distinctes ouvre d'importantes perspectives pour l'utilisation de thérapies individualisées. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les références de cet article sont en page 22

RÉFÉRENCES de l'article "Actualités sur les thérapies ciblées dans les cancers épithéliaux de l'ovaire"

- 1- International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in women with ovarian cancer. The ICON3 randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 505-15
- 2- Goede V, Schmidt T, Kimminia et al. Analysis of blood vessel maturation processes during cyclic ovarian angiogenesis. *Lab Invest* 1998; 78: 1385-1394
- 3- Oehler MK, Caffier H. prognostic relevance of serum vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000; 20 (6D): 5109-5112
- 4- Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33): 5180-6
- 5- Burger RA, Sill MW, Monk BJ et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(33): 5165-71
- 6- Garcia AA, Hirte H, Fleming G et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and princess Margaret hospital phase II Consortial. *Clin Oncol* 2008; 26: 76-82
- 7- Penson RT, Cannistra SA, Seiden MV et al. Phase II study of carboplatin paclitaxel and bevacizumab as first line chemotherapy and consolidation for advanced Müllerian tumor. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 520
- 8- Study of the Effect of Intravenous AVE0005 (VEGF Trap) in Advanced Ovarian Cancer Patients With Recurrent Symptomatic Malignant Ascites. Disponible à : <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00327444>
- 9- Sorafenib in Treating Patients With Persistent or Recurrent Ovarian Epithelial or Peritoneal Cancer. Disponible à : <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00093266>
- 10- W. Schroder, M. Campone, S. Abadie, et coll. A phase IB, open label, safety and pharmacokinetic (PK) study of escalating doses of PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) in combination with paclitaxel and carboplatin in patients (Pts) with stage IC to IV epithelial ovarian cancer (EOC). ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2006: 5075.
- 11- Gordinier ME, Dizon DS, Weitzen S, et al. Oral thalidomide as palliative chemotherapy in women with advanced ovarian cancer. *J Palliat Med* 2007; 10(1): 61-6.
- 12- Downs LS Jr, Judson PL, Argenta PA et al. A prospective randomized trial of thalidomide with topotecan compared with topotecan alone in women with recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008; 112(2): 331-9
- 13- Beuvink I, Boulay A, Fumagalli S et coll., The mTOR inhibitor RAD001 sensitizes tumor cells to DNA-damaged induced apoptosis through inhibition of p21 translation. *Cell*, 2005. 120(6): p. 747-59.
- 14- Mabuchi, S., Altomare D, Cheung M et coll., RAD001 inhibits human ovarian cancer cell proliferation, enhances cisplatin-induced apoptosis, and prolongs survival in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(14): p. 4261-70
- 15- Hidalgo, M., Buckner C, Erlichman et coll., A phase I and pharmacokinetic study of temsirolimus (CCI-779) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(19): p. 5755-63.
- 16- Dressman, H.K., Berchuck A, Chan G et coll., An integrated genomic-based approach to individualized treatment of patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25(5): p. 517-25.
- 17- George, J.A., T. Chen, and C.C. Taylor SRC tyrosine kinase and multidrug resistance protein-1 inhibitions act, independently but cooperatively to restore paclitaxel sensitivity to paclitaxel-resistant ovarian cancer cells. *Cancer Res*, 2005. 65(22): p. 10381-8.
- 18- AZD0530 Phase II Study in Patients With Advanced Ovarian Cancer (OVERT-1) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00610714>
- 19- P. Pautier, F. Joly, P. Kerbrat, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel (P) and carboplatin (C) as second-line therapy for ovarian, tubal or peritoneal adenocarcinoma: Final results of a phase II study ASCO Meeting Abstracts Jun 20 2007: 5566.
- 20- Vasey, P.A., Kaye S, Paul J et coll., A phase Ib trial of docetaxel, carboplatin and erlotinib in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers. *Br J Cancer*, 2008. 98(11): p. 1774-80.
- 21- S. E. Rivkin, C. Muller, D. Iriarte, et coll. Phase I/II lapatinib plus carboplatin and paclitaxel in stage III or IV relapsed ovarian cancer patients ASCO Meeting Abstracts May 20 2008: 5556
- 22- Bookman, M.A., Darcy KM, Clarke-Pearson D et coll. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(2): p. 283-90
- 23- Gordon, M.S., Matei D, Aghajanian C et coll., Clinical activity of pertuzumab (rhuMab 2C4), a HER dimerization inhibitor, in advanced ovarian cancer: potential predictive relationship with tumor HER2 activation status. *J Clin Oncol*, 2006. 24(26): p. 4324

RÉFÉRENCES de l'article "Les chirurgies conservatrices...indications et limites"

- 1- Conservative surgery for carcinoma of the cervix. Shepherd JH, Milliken DA. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Aug;20(6):395-400.
- 2- Laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy. Roy M, Plante M, Renaud MC. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005 Jun;19(3):377-86.
- 3- Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOC (Société Française d'Oncologie Gynécologique). Morice P, Leblanc E, Rey A, et coll. *Hum Reprod*. 2005 May;20(5):1379-85. Epub 2005 Apr 7.
- 4- Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. Zanetta G, Chiari S, Rota S, et coll. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Sep;104(9):1030-5.
- 5- Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et coll. *Gynecol Oncol*. 2002 Oct;87(1):1-7.
- 6- Evolutive peritoneal disease after conservative management and the use of infertility drugs in a patient with stage IIIC borderline micro-papillary serous carcinoma (MPSC) of the ovary: case report. Attar E, Berkman S, Topuz S, et coll. *Hum Reprod*. 2004 Jun;19(6):1472-5.
- 7- Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. Fortin A, Morice P, Thoury A, et coll. *Fertil Steril*. 2007 Mar;87(3):591-6.
- 8- Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, et coll. *Fertil Steril*. 2005 Feb;83(2):284-90.
- 9- Results After Conservative Treatment of Serous Borderline Tumors of the Ovary with a Micropapillary Pattern. Laurent I, Uzan C, Gouy S, et coll. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep 27.
- 10- Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et coll. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct;102(4):718-25.
- 11- Endometrial cancer and fertility. Rackow BW, Arici A. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Jun;18(3):245-52.
- 12- The role of MRI in the conservative management of endometrial cancer. Ben-Shachar I, Vitellas KM, Cohn DE. *Gynecol Oncol*. 2004 Apr;93(1):233-7.

RÉFÉRENCES de l'article "Cancer(s) de l'ovaire : des anomalies moléculaires aux cibles thérapeutiques"

- 1- Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* 26, 2008 (disponible en ligne).
- 2- Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 31:161-169, 2007.
- 3- Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 9:1191-97, 2008
- 4- Landen CN, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 26:995-1005, 2008.
- 5- Weberpals JL, Clark-Knowles KV, Vanderhyden BC. Sporadic epithelial ovarian cancer: clinical relevance of BRCA1 inhibition in the DNA damage and repair pathway. *J Clin Oncol* 26:3259-3267, 2008.
- 6- Gershenson DM, Sun CC, Lu KH et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 108:361-368, 2006.
- 7- Singer G, Oldt R, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95:484-486, 2003.
- 8- Gemignani ML, Schlaerth AC, Bogomolny F et al. Role of Ki-Ras and B-Raf gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol oncol* 90:378-81, 2003.
- 9- Tan DSP, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *J Clin Pathol* 60:355-60, 2007.
- 10- Marquez RT, Baggerly KA, Patterson AP. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium and colon. *Clin Cancer Res* 11:6116-26, 2005.
- 11- Zorn KK, Bonome T, Gangi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 11:6422-30, 2005.

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

OVAIRE ET CANCER

Réponses :

- 1 Réponse :** c. La trachélectomie élargie s'adresse à des patientes de moins de 40 présentant une tumeur cervicale Ib1 de moins de 2cm. Les stades inférieurs relèvent d'une trachélectomie simple. Les stades supérieurs ne sont pas une indication de chirurgie conservatrice.
- 2 Réponse :** a + d + e. Seules les stades la G1 et 2 peuvent relever d'un traitement conservateur chez la femme jeune désirant une grossesse. Ce traitement implique une stadification péritonéale et ganglionnaire complète. Les stades supérieurs présentent des taux de récurrence trop élevés pour proposer ce type de traitement.
- 3 Réponse :** b, d
- 4 Réponse :** b, d
- 5 Réponse :** a
- 6 Oui :** Le CEO est un modèle de tumeur angiogénique, et le développement de la vascularisation tumorale est notamment sous le contrôle du VEGF. Celui ci est ciblé par le bévécizumab qui est actuellement évalué en première ligne dans deux essais de phase III. La plupart des autres classes thérapeutiques en cours d'étude (inhibiteurs de mTOR, IMiDs...) ont également une activité antiangiogénique.
- 7 Oui :** La voie de l'EGFR est hyperactivée dans le CEO et, malgré l'échec du développement de l'herceptin dans les CEO, plusieurs autres molécules ont retenu l'attention, avec notamment l'erlotinib qui est actuellement évalué en maintenance en monothérapie dans un essai de phase III.
- 8 Réponses :**
a : Vrai, ils représentent 60% ;
b : Faux, la distinction histologique est difficile et 50% des carcinomes séreux ovariens seraient en fait d'origine tubaire ;
c : Vrai, une inactivation de BRCA 1 ou 2 serait présente dans 50 à 90% des cancers de l'ovaire sporadiques ;
d : Faux : le caryotype est généralement aneuploïde et les anomalies sont nombreuses ;
e : Vrai, elle est retrouvée dans 80% des cas ;
f : Vrai, les inhibiteurs de PARP seraient actifs dans les tumeurs avec inactivation de BRCA1.
- 9 Réponses :**
a : Vrai,
b : Faux, les carcinomes mucineux sont très chimio-résistants et les stades avancés sont de très mauvais pronostic ;
c : Faux, cette affirmation s'applique aux tumeurs séreuses de haut grade ;
d : Vrai, il s'agit en particulier de mutations de Ki-Ras ou de Raf1 ;
e : Faux, cette affirmation s'applique aux tumeurs endométrioïdes (20%) ;
f : Faux, c'est le cas de 50% des carcinomes mucineux.

Bulletin d'abonnement

Réflexions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an, soit 5 numéros et hors-série

► Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

- | | | |
|---|--------------------------------------|--|
| Médecin | <input type="checkbox"/> 1 an : 50 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 80 € |
| Institution | <input type="checkbox"/> 1 an : 70 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 120 € |
| Interne/Étudiant (joindre un justificatif) | <input type="checkbox"/> 1 an : 30 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 55 € |
| Etranger (Dom-Tom inclus) | <input type="checkbox"/> 1 an : 63 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 100 € |

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

- Chèque à l'ordre de JBH Santé
 Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Date d'expiration : | | | | | | | |

Signature :

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

La dyspnée aiguë du malade atteint de cancer : comment identifier une cause cardiaque ?

RICHARD DORENT

Service cardiologie - Hôpital Tenon, Paris



Introduction

La dyspnée peut être définie comme la perception anormale et désagréable de sa respiration. Les causes de dyspnée sont nombreuses mais le plus souvent la dyspnée a une origine respiratoire ou cardiaque. La dyspnée est le symptôme le plus fréquemment rencontré dans les épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë. Devant une dyspnée aiguë le diagnostic d'insuffisance cardiaque sera évoqué s'il s'y associe des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque et des éléments affirmant une anomalie de la fonction cardiaque (*figure 1*). Une amélioration clinique en réponse à un traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque doit être observée mais n'est pas suffisante pour retenir le diagnostic d'insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque aiguë peut survenir chez un patient avec ou sans dysfonction cardiaque connue préalablement. L'anomalie de la fonction cardiaque peut être une dysfonction systolique ou diastolique ou être en rapport avec un trouble du rythme ou des conditions de charge inappropriées. L'insuffisance cardiaque aiguë est une entité qui regroupe des situations cliniques très hétérogènes justifiant des prises en charge thérapeutiques différentes.



Démarche diagnostique de l'insuffisance cardiaque aiguë

La dyspnée est la plus fréquente des raisons de consultation chez les patients en insuffisance cardiaque aiguë. Les données de différents registres indiquent qu'elle est rapportée par 90% des patients. Il peut s'agir d'une dyspnée d'effort ou de repos. Elle s'explique en général par une congestion pulmonaire due à une augmentation de la pression capillaire pulmonaire. Il n'y a cependant pas de corrélation entre le niveau de la pression capillaire et le degré de la dyspnée. Une proposition visant à standardiser la quantification des dyspnées a été publiée récemment ⁽¹⁾. En effet la dyspnée est une cible importante pour le clinicien mais également un critère de jugement d'efficacité pour les autorités de santé qui décident de l'enregistrement de nouveaux médicaments.

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque est un diagnostic qui peut être difficile. De fait, la spécificité de la plupart des symptômes, et, signes physiques cardiaques ou périphériques en rapport

avec un débit cardiaque diminué et/ou des pressions de remplissage élevées est faible. De plus l'insuffisance cardiaque peut être intriquée avec d'autres pathologies responsables de manifestations cliniques en partie identiques (pneumopathie, embolie pulmonaire, ...). Le *tableau 1* rappelle parmi les critères de Framingham les critères majeurs et les critères mineurs de diagnostic d'insuffisance cardiaque. Le diagnostic nécessite la présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et de deux critères mineurs ⁽²⁾. Il faut souligner que les données de la radiographie de thorax font partie des critères majeurs. Il est très improbable

Critères de Framingham simplifiés

- Critères majeurs
 - dyspnée paroxystique nocturne
 - orthopnée
 - galop (3ème bruit)
 - râles pulmonaires
 - turgescence jugulaire
 - reflux hépatojugulaire
 - cardiomégalie radiologique
 - oedème pulmonaire radiologique
- Critères mineurs
 - dyspnée d'effort
 - toux nocturne
 - oedèmes périphériques
 - hépatomégalie
 - épanchement pleural
 - tachycardie (pouls > 120/min)
 - perte de poids ≥ 4.5 kg en 5 jours après traitement

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'insuffisance cardiaque

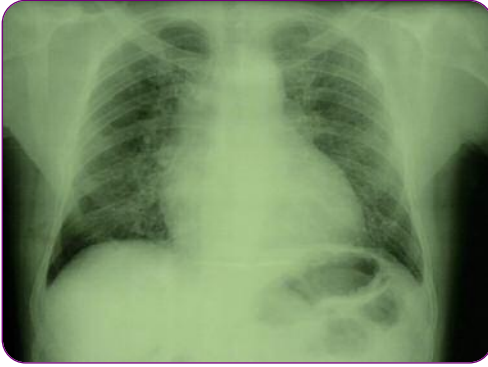


Figure 1: Diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë

qu'une dyspnée soit d'origine cardiaque quand la radiographie de thorax est normale. A côté des opacités alvéolaires péri-hilaires de l'œdème pulmonaire, peuvent être présents des signes d'hypertension veino-capillaire avec une redistribution vasculaire vers les sommets, et, des signes d'œdème interstitiel avec de gros hiles, des lignes de Kerley, une scissurite ou un épanchement pleural le plus souvent bilatéral. Une cardiomégalie signe une anomalie cardiaque. Elle est souvent absente dans l'insuffisance cardiaque *de novo* et dans l'insuffisance cardiaque diastolique sans dilatation ventriculaire gauche. La régression des anomalies radiographiques sous traitement permet d'étayer le diagnostic.

Dans ses recommandations sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë la société européenne de cardiologie indique qu'observer un ECG normal au cours d'une poussée d'insuffisance cardiaque est rare⁽³⁾. Les anomalies électrocardiographiques rencontrées peuvent être des troubles du rythme, le plus souvent une fibrillation auriculaire, un bloc de branche gauche, une hypertrophie ventriculaire gauche ou des ondes Q de nécrose.

Différents examens biologiques doivent être effectués chez les patients en insuffisance cardiaque aiguë. L'analyse des gaz du sang artériel est recommandée chez tous les patients en insuffisance cardiaque sévère. La mesure de la

saturation en oxygène par un oxymètre de pouls peut remplacer les gaz du sang chez les autres patients. L'intérêt du dosage du BNP et dans une moindre mesure du NT-proBNP dans l'aide au diagnostic d'insuffisance cardiaque devant une dyspnée aiguë a été clairement établi ces dernières années. Les deux molécules sont les parties respectivement carboxy et amino terminale d'un même peptide le proBNP. Elles sont secrétées par les myocytes ventriculaires, principalement gauches, en réponse à leur étirement. Le BNP est biologiquement actif (effet natriurétique et vasodilatateur) quand le NT-proBNP est une molécule inactive. Leur poids moléculaire et leur demi-vie étant différents, leurs taux plasmatiques diffèrent. L'âge, le sexe féminin, l'insuffisance rénale peuvent augmenter le taux plasmatique de BNP. L'obésité et les traitements (sartan, IEC, diurétiques) les diminuent. Dans les œdèmes pulmonaires flash les taux initiaux de BNP peuvent être normaux. Le dosage de BNP permet de diminuer dans un nombre important de cas l'incertitude diagnostique devant une dyspnée aiguë pour un clinicien disposant d'un ECG et d'une radiographie thoracique⁽⁴⁾. Le BNP a une très bonne valeur prédictive négative. Il est très improbable qu'une dyspnée soit d'origine cardiaque quand son taux est inférieur à 100 pg/ml. Pour autant le dosage de BNP ne peut pas remplacer l'interrogatoire, l'examen physique et l'analyse de la radiographie et de l'ECG.

L'échographie cardiaque est un outil essentiel dans l'évaluation d'un patient suspect d'insuffisance cardiaque. Elle permet d'apprécier la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche et dans une certaine mesure du ventricule droit, d'estimer le débit cardiaque, les pressions pulmonaires, et, les pressions de remplissage du ventricule gauche et du ventricule droit. Elle peut identifier une cause à l'insuffisance cardiaque (maladie coronaire, cardiopathie hypertensive, valvulopathie, pathologie du péricarde ...).

Le paramètre utilisé pour identifier les patients avec une dysfonction systolique est la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG <45%). Le diagnostic de dysfonction diastolique à l'échographie est difficile. En effet il repose sur l'étude du flux transmitral, de la vitesse de l'anneau mitral en doppler tissulaire, du flux veineux pulmonaire et de la vitesse de propagation du flux transmitral qui dépendent des conditions de charge du ventricule gauche. Une dilatation de l'oreillette gauche et/ou une hypertrophie ventriculaire gauche sont souvent présentes chez les patients avec une dysfonction diastolique. Aujourd'hui plutôt que d'insuffisance cardiaque diastolique les cardiologues préfèrent parler d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FE ≥45%).

Présentation clinique de l'insuffisance cardiaque aiguë

L'insuffisance cardiaque aiguë regroupe des situations cliniques très variées. En 2005 ont été publiés les résultats de l'EuroHeart Failure Survey II⁽⁵⁾ dont l'un des objectifs était de préciser les caractéristiques des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë dans les pays européens. Parmi les 3580

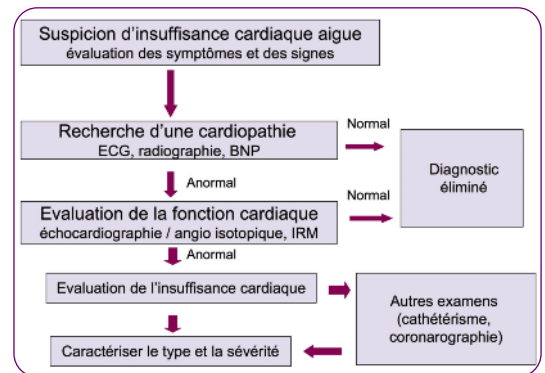


Tableau 2

		Signes congestifs	
		-	+
Perfusion normale	+	A chaud et sec	B chaud et plein
	-	D froid et sec	C froid et plein

Figure 2 : Evaluation clinique du profil de l'insuffisance cardiaque

patients inclus dans la base de données (patients hospitalisés avec une dyspnée, des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque et une surcharge vasculaire pulmonaire sur la radiographie) 37% avaient une insuffisance cardiaque aiguë *de novo* et 63% une décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique.

Le tableau clinique était une insuffisance cardiaque décompensée sans œdème pulmonaire sans crise hypertensive sans état de choc dans 65% des cas, un œdème pulmonaire avec des opacités alvéolaires sur la radiographie et une saturation en oxygène <90% en air ambiant dans 16% des cas, une insuffisance cardiaque avec une crise hypertensive (>180/100 mmHG) et une fonction systolique ventriculaire gauche préservée dans 11% des cas, un choc cardiogénique défini par une pression artérielle basse (<90 mmHG), une oligurie et un débit cardiaque abaissé dans 4% des cas et une insuffisance cardiaque droite avec une turgescence jugulaire une hépatomégalie et des œdèmes périphériques dans 3% des cas. Parmi l'ensemble des patients 34% avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (FE ≥45%).

Les cardiopathies les plus fréquentes étaient la maladie coronaire, l'hypertension, les valvulopathies alors que les

syndromes coronaires aigus, les arythmies, les infections et la non compliance au traitement étaient des facteurs favorisant souvent rencontrés. Il y a des raisons de penser que les caractéristiques des patients atteints d'un cancer ayant une insuffisance cardiaque aiguë sont différentes. Les cardiopathies toxiques induites par la chimiothérapie mais également certains facteurs favorisants plus spécifiques aux patients atteints d'un cancer (hyperhydratation, anémie, insuffisance rénale...) expliquent sans doute ces différences.

Par ailleurs il existe des classifications de l'insuffisance cardiaque aiguë qui cherchent à en apprécier la sévérité. La **figure 4** montre la classification tirée de celle de Forrester développée par le groupe de Lynne Stevenson⁽⁶⁾. Les patients sont classés en fonction de leur perfusion périphérique (tension artérielle, chaleur des extrémités) et de la présence ou non de signes congestifs (orthopnée, râles, turgescence jugulaire, œdèmes périphériques). Cette classification permet de choisir un traitement (groupe B : diurétiques et vasodilatateurs, groupe C : inotropes positifs, groupe D : remplissage). Si le traitement médical de l'insuffisance cardiaque aiguë reste fondé sur l'utilisation des diurétiques de l'anse, des dérivés nitrés, et, si la tension est basse de la dobutamine il faut souligner qu'un nouvel agent inotrope positif ayant une action vasodilatatrice, le levosimendan, a été approuvé en Europe, que le nesiritide qui est un BNP humain

recombinant a été approuvé aux Etats-Unis et que de nouvelles classes de médicaments comme les antagonistes de la vasopressine et les antagonistes de l'arginine sont en cours de développement.

Conclusion

Une dyspnée doit être rapportée à une cause cardiaque si elle est associée à des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque et que la radiographie de thorax montre une surcharge vasculaire pulmonaire avec ou sans cardiomégalie. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque doit être reconsidéré quand l'ECG est normal. Un dosage de BNP ou de NT-proBNP normal exclut quasiment le diagnostic d'insuffisance cardiaque chez un patient dyspnéique. L'échographie permet de calculer la fraction d'éjection du ventricule gauche mais aussi d'apprécier les pressions pulmonaires et le débit cardiaque. Si finalement la dyspnée est rapportée à une insuffisance cardiaque il est nécessaire de préciser la cardiopathie sous jacente et le facteur déclenchant de l'insuffisance cardiaque tout particulièrement chez les patients atteints de cancer avant de mettre en route un traitement. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Pang PS, Cleland JGF, Teerlink JR et al. *Eur Heart J* 2008;29:816-24.
2. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB et al. *Circulation* 1993;88:107-15.
3. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR et al. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
4. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
5. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.
6. Nohria A, Tsang SW, Fang JC et al. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-804.

San Antonio Breast Cancer : les temps forts

Symposium 2009

LAURENT ZELEK

CHU Avicenne, Bobigny

Le SABCS pour cette 31^{ème} édition n'a pas failli à son image de congrès dominé par l'hormonothérapie. La première session faisait notamment la part belle à une méta-analyse sur les anti-aromatases en adjuvant et, surtout, aux résultats de plusieurs grands essais cliniques. Par ailleurs, la compréhension de la biologie des récepteurs hormonaux, et des mécanismes de résistance à l'hormonothérapie, fait l'objet d'avancées régulières qui commencent à nous permettre d'entrevoir des applications cliniques.

Les résultats des études

Les résultats de l'essai BIG comparant 5 ans de tamoxifène (TAM) vs 5 ans de létrozole (LET) avec deux autres bras séquentiel TAM->LET et LET->TAM étaient sans doute parmi les plus attendus (Mouridsen A13).

Tout d'abord, l'actualisation des bras monothérapie confirme la supériorité du LET sur la survie sans rechute avec un HR significatif de 0.88 en ITT. Les résultats des comparaisons des deux bras séquentiels avec une monothérapie par 5 ans de LET n'avaient quant à elles jamais été présentées : le schéma TAM → LET semble inférieur au létrozole seul avec des taux de récurrence à 5 ans de 4.9 vs 3.5% (14.7 vs 12.4% chez les patientes N+), par contre, et c'est sans

doute le résultat qui a fait le plus couler d'encre, on ne retrouve aucune différence significative entre LET → TAM et LET 5 ans. Faut-il pour autant en conclure que ce type de séquence peut se substituer au schéma classique avec 5 ans d'anti-aromatase ? La réalité n'est peut être pas aussi simple notamment dans la mesure où il ne s'agit pas d'un essai d'équivalence.

Ceci étant, il ne paraît aucunement délétère de proposer un retour au TAM après deux ans de LET lorsque le rapport risque bénéfique n'est plus en faveur de la poursuite d'une anti-aromatase notamment chez les patientes à faible risque de rechute ou en cas de troubles musculo-squelettiques invalidants malgré le traitement symptomatique. Par ailleurs, on retiendra l'importance de la prescription initiale d'anti-aromatase (cf. résultats de la séquence TAM → LET) dont l'intérêt majeur est la réduction du risque de récurrence précoce. De ce fait les résultats de l'essai ABCSG (Jakesz A 14), comparant TAM 5 ans vs un schéma séquentiel TAM → Anastrozole, n'ont plus qu'un intérêt relatif même s'ils confirment la supériorité de l'Anastrozole.

La 1^{ère} analyse de l'essai TEAM (Jones A 15), au même titre que l'étude BIG, a montré une amélioration significative de la survie sans rechute avec un HR de 0.85 (p=0.05). Cependant, cette

étude avait pâti/bénéficié dans une certaine mesure des résultats positifs des essais 'switch' (dont IES avec l'Exémestane [EXE]) où le TAM était remplacé par une anti-aromatase à 2-3 ans de traitement. En effet, ces essais ont conduit à amender le protocole qui prévoyait initialement une comparaison TAM 5 ans vs EXE 5 ans, et dont le bras témoin a été modifié en un schéma séquentiel TAM → EXE. L'objectif principal de l'essai était la survie sans maladie. Cette 1^{ère} analyse à 33 mois (avant le switch dans le bras contrôle) compare donc TAM à EXE en *de novo*. Le profil de tolérance est globalement celui attendu pour cette classe thérapeutique avec le bénéfice de ne pas avoir de différence significative concernant l'incidence des fractures. Certes, cette étude ne montre pas de différence significative en survie sans maladie (encore que le HR passe de 0.89 à 0.83, devenant significatif après exclusion des patientes non traitées ou pas en accord avec le protocole), mais la survie sans rechute et surtout la survie sans métastases à distance sont quant à elles améliorées de façon significative avec des HR respectifs de 0.85 et de 0.81 et des p égaux à 0.05 et <0.03 ! L'étude TEAM (9775 patientes) apporte donc des arguments d'efficacité d'Exémestane en *de novo* au même titre que les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens.

L'étude EGF 30008 présentée par Johnston (A 46) et comparant LET vs LET + lapatinib est un bon exemple des stratégies modernes de modulation de l'hormonothérapie.

La survie sans progression passe de 3 mois dans le bras témoin à 8.2 mois dans le bras expérimental (avec des taux de réponse et de bénéfice clinique de 15 vs 28% et de 29 vs 48%, respectivement). Chez ces patientes HER2, ces bons résultats pourraient être expliqués par le mode d'action original (HER2 et HER1) du lapatinib

Chez les patientes HER2 négatives incluses dans l'essai le lapatinib ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire sauf dans la population rechutant précocément (< 6 mois) après interruption du TAM, ce qui peut être interprété comme une potentialisation de l'hormonothérapie par la voie de l'EGFR. Cette étude soulève des questions comme celles soulevées par son pendant avec l'anastrozole, l'essai TANDEM, notamment en ce qui concerne l'efficacité du bras témoin avec hormonothérapie seule dans une population surexprimant HER2."

Un des effets secondaires désormais classique des anti-aromatases est l'ostéoporose. **L'essai ZOFAS (Eidmann A44)** comparait une instauration immédiate vs différée (en cas de T score inférieure à -2 ou de fracture) du zoledronate semestriel. Le zoledronate différé a un effet sur la densité osseuse significativement inférieur sans retentissement sur l'incidence des fractures. La surprise vient cependant d'un bénéfice carcinologique significatif tant

sur le nombre d'événements que sur la survie sans rechute. Doit-on envisager d'étendre nos prescriptions de biphosphonates en adjuvant ?

Dans le cancer du sein relevant d'un traitement néoadjuvant, **l'essai NOAH (Gianni A41)** comparait un traitement séquentiel AT → T → CMF associé ou non au trastuzumab pour une durée de 52 semaines (115 et 112 patientes) avec la même chimiothérapie sans trastuzumab chez les 99 patientes HER2-. Le taux de réponse est pratiquement doublé avec le trastuzumab : 43 vs 23% (pas de différence significative entre les patientes avec surexpression de HER2 ne recevant pas de trastuzumab et les patientes HER2-). La survie sans événement qui était l'objectif principal de l'étude est significativement améliorée avec un hazard ratio de 0.56. Notons enfin la faible incidence des toxicités cardiaques avec seulement 1.7% d'altérations de la FEVG alors que les trois cycles initiaux comportaient une association anthracycline + trastuzumab. Quoi qu'il en soit, le trastuzumab néo-adjuvant doit désormais être considéré comme un standard chez les patientes candidates à un traitement médical premier et dont la tumeur surexprime HER2.



Les essais randomisés

La dernière matinée du congrès a été marquée par la présentation de plusieurs essais randomisés de chimiothérapie adjuvante évaluant des

schémas séquentiels notamment **l'essai NSABP B30 (Swain A75)** qui comparait 4AC suivis de 4T à 4AT ou 4TAC (il ne vous aura pas échappé que la durée de traitement est donc différente dans les trois bras). La survie et la DFS sont significativement augmentées dans le bras séquentiel comparé au schéma AT (HR=0.83) mais la différence avec le TAC n'est pas significative. Il n'y a par contre pas de différence significative avec le schéma séquentiel et le schéma classique dans l'essai BCIRG005 (Eiermann A 77).

L'actualité sur les biomarqueurs, enfin, a été entre autres marquée par trois présentations malheureusement source de déception après les espoirs suscités lors du précédent SABCS:

- la surexpression de la protéine Tau est bien un facteur pronostic mais n'est pas comme cela avait précédemment été suggéré un facteur prédictif de sensibilité au paclitaxel (Pusztai A 54)
- l'amplification de c-myc mesurée en FISH n'est, contrairement à ce qui avait évoqué il y a, pas prédictive de l'efficacité du trastuzumab (Perez A 56)
- enfin, le statut de la topoisomérase II n'est pas prédictif de la sensibilité aux anthracyclines (Bartlett A 45).

La majorité des présentations et des posters peuvent être consultés sur le site du congrès www.sabcs.org. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Traitement curatif de la maladie veineuse thrombo-embolique (hors thrombose sur cathéter) chez les patients atteints de cancer*

En utilisant la méthodologie des « Standard, Options, Recommandations » (S.O.R.), un rapport intégral pour la pratique clinique sur thrombose et cancer a été réalisé par un groupe d'experts, impliquant la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), la Ligue Nationale contre le Cancer, le société française de médecine vasculaire (SFMV), la société nationale française de médecine interne (SNFMI). Le document peut être demandé à l'Institut national du Cancer à l'adresse suivante : Institut National du Cancer. Publication-Diffusion. 52 avenue André Morizet, 92 100 Boulogne Billancourt (publications@institutcancer.fr). La méthodologie détaillée employée peut être consultée et le rapport intégral est téléchargeable sur les sites www.e-cancer.fr et www.sor-cancer.fr.

Standards

- > Le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez le patient atteint de cancer sur l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à visée curative pendant **au moins trois mois**.
- > En traitement initial (jusqu'à 10 jours), toutes les molécules ayant l'AMM peuvent être utilisées : HBPM, héparine non fractionnée, pentasaccharides, danaparoiide.
- > Au-delà des 10 premiers jours, le traitement de la MTEV chez le patient

FRANÇOIS GOLDWASSER

Cancérologie, Groupe hospitalier Cochin, AP-HP et faculté de médecine Paris Descartes

atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant une **durée optimale de 6 mois** et à défaut 3 mois au minimum. Ce traitement a été validé dans la littérature aux posologies suivantes :

- Daltéparine : 200 UI/kg, une fois par jour, pendant 1 mois puis 150 UI/kg une fois par jour
- Tinzaparine : 175 UI/kg une fois par jour
- Enoxaparine 150 UI/kg une fois par jour.

La galénique utilisée dans les études n'est disponible en France que pour la tinzaparine.

> En cas d'**insuffisance rénale sévère**, le traitement doit reposer sur l'utilisation d'héparine non fractionnée avec relais précoce (possible dès J1) par antivitamine K, au moins 3 mois.

> En cas d'embolie pulmonaire grave (défaillance hémodynamique), les indications et les modalités de la thrombolyse sont les mêmes que chez le patient sans cancer.

> En cas de contre-indications absolues à un traitement anticoagulant, ou en cas de récurrence thromboembolique veineuse sous traitement anticoagulant optimal, la mise en place d'un filtre cave doit être envisagée. **Si le filtre cave est posé pour une récurrence, le traitement anticoagulant doit être poursuivi.** Si le filtre-cave est posé pour une contre-indication, quand celle-ci disparaît, le traitement anticoagulant doit être repris.

> En cas de MTEV chez un patient atteint de **tumeur cérébrale**, les

indications et modalités de traitement sont les mêmes que chez les patients sans atteinte cérébrale.

Options

> En cas de refus ou d'impossibilité de traitement pour 3 mois par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec **relais précoce par AVK** pour au moins 3 mois, peut être proposée.

> **Entre 3 et 6 mois**, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant à visée curative par HBPM, selon le schéma utilisé de 0 à 3 mois.

> **Le traitement anticoagulant peut être arrêté après 6 mois**, s'il s'agissait d'un premier événement thromboembolique veineux provoqué par un **événement intercurrent** et en **l'absence de maladie cancéreuse en progression ou en cours de tout traitement complémentaire**.

> **Au-delà de 6 mois**, le traitement anticoagulant doit être **poursuivi tant que le cancer est présent ou traité** (chimiothérapie, hormonothérapie). Le choix entre HBPM et AVK dépend de la balance bénéfice-risque et de l'acceptabilité du traitement.

> Si une indication de filtre cave est posée, le choix d'un filtre pouvant être retiré (encore appelé optionnel) peut être discuté. ■

* Thrombose et cancer : Mise au point (1)
A partir des Recommandations diffusées par l'Institut National du Cancer : Thrombose et Cancer (Septembre 2008)

Intégration clonale d'un nouveau polyomavirus dans le carcinome de Merkel

NATHALIE FRANCK

Hôpital Cochin, Paris

Le carcinome de Merkel est un carcinome neuroendocrine cutané rare de l'adulte et des sujets âgés se développant sur les zones exposées (tête, cou, membres), considéré comme dérivant des cellules de Merkel. Sa prévalence est accrue chez les patients immunodéprimés (SIDA, transplantation) suggérant à Feng et al ⁽¹⁾ l'existence d'une origine infectieuse favorisant son apparition. Les polyomavirus sont de petits virus à ADN double brin responsables de nombreuses pathologies chez les animaux. Peu de polyomavirus semble induire des cancers chez leur hôte naturel mais leur oncogénicité après inoculation chez des hôtes hétérologues est démontrée.

Chez l'homme 4 polyomavirus avaient jusqu'alors été décrits :

- **Le virus BK** dont la primo-infection atteignant les enfants jeunes peut être à l'origine d'une symptomatologie respiratoire modérée. Sa réactivation dans un contexte d'immunodépression s'accompagne d'une cystite hémorragique et d'une néphropathie.

- **Le virus JC** est responsable de la leucoencéphalite multifocale progressive chez les patients immunodéprimés (SIDA essentiellement).

- **Les virus KI et WU**, découverts dans les sécrétions respiratoires humaines, dont la pathogénicité éventuelle n'est pas connue.

Feng et al ⁽¹⁾ ont mis en évidence un nouveau polyomavirus dans le carcinome de Merkel.



Méthodes et résultats

Les auteurs ont réalisé 2 banques de cDNA (ADN complémentaire) à partir de matériel provenant d'une tumeur de Merkel unique et d'un pool de 3 tumeurs. Ils ont détecté des séquences d'ADN complémentaire non humain par la technique de soustraction numérisée du transcriptome et identifié un transcrite de fusion entre une séquence de polyomavirus (antigène viral T d'un polyomavirus inconnu) et une séquence du récepteur de la tyrosine phosphatase humaine.

La séquence complète d'un génome de 5387 paires de bases correspondant à un nouveau polyomavirus que les auteurs ont appelé MCV (Merkel Cell Polyomavirus) a été obtenue. Le MCV appartient au sous groupe des polyomavirus murins et présente une homologie importante avec le polyomavirus du singe vert africain.

Afin de vérifier le rôle causal de ce nouveau polyomavirus dans les tumeurs de Merkel la recherche de séquences virales a été réalisée sur 10 nouvelles tumeurs de Merkel et 2 groupes de tissus contrôles : le premier comprenant 59 tissus contrôles provenant de différents sites, le second comprenant 25 tissus contrôles cutanés (préciser : tumeurs cutanées, autres ???). Parmi les 10 tumeurs de Merkel, ainsi que sur un ganglion métastatique d'un patient,

des séquences du MCV étaient détectées par PCR dans 8 cas. Dans le groupe des 25 tissus cutanés contrôles la PCR était positive dans 4 cas, dans le groupe de 59 tissus contrôles issus de sites multiples une positivité faible a été obtenue sur 5 prélèvements de tissu gastro-intestinal en utilisant une technique d'hybridation après PCR avec un très faible nombre de copies de séquences virales dans 3 cas.

Enfin dans 6 des 8 tumeurs de Merkel une intégration monoclonale virale dans le génome tumoral a été mise en évidence, suggérant que l'infection virale par le MCV et l'intégration précèdent l'expansion clonale des cellules tumorales et que le MCV pourrait avoir un rôle majeur dans la pathogénicité des carcinomes de Merkel.



Commentaires

Le MCV est-il un cofacteur ou l'agent causal du carcinome de Merkel ? Le HHV8 associé à la maladie de Kaposi, n'est pas spécifique de la maladie pouvant exister dans d'autres tumeurs (maladie de Castleman, lymphome de séreuses) et chez des patients asymptomatiques ; les HPV sont responsables des cancers du col de l'utérus après intégration au génome cellulaire.

L'étude de nombreuses tumeurs de Merkel et de tumeurs cutanées d'autre nature est nécessaire pour confirmer ces résultats et vérifier la spécificité du MCV dans les tumeurs de Merkel. Kassem A et al ont déjà détecté la présence de MCV dans 30 des 39 tumeurs de Merkel qu'ils ont étudiées⁽²⁾. Le MCV est-il associé et/ou joue-t-il un rôle dans les tumeurs neuroendocrines

extracutanées et dans le cancer du poumon à petites cellules ? Les commentaires de Feng et al⁽¹⁾ ainsi que Viscidi et al⁽³⁾ (commentaires dans la même revue) sont prudents. Cette découverte importante ouvre des perspectives de recherche en oncologie, virologie et dermatologie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Feng H et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel Cell carcinoma. *Science*, 2008 ; 319 : 1096-100
2. Kassem et al. *Cancer Res.* 2008 ; 68 : 5009-13
3. Viscidi RP et al. *Cancer. A skin cancer virus?* *Science* 2008 ; 319 : 1049-50

R E N C O N T R E S . . .



Roche et l'Institut Gustave Roussy conjuguent leurs expertises

La découverte et la mise à disposition de thérapies innovantes sont accélérées par la mise en place de véritables collaborations de recherche publique/privée. **Roche, leader mondial en oncologie**, s'engage à privilégier et à développer des alliances afin de conjuguer expertises et talents au sein de la recherche médicale française.

De son côté, **l'Institut Gustave Roussy** a placé le développement des innovations diagnostiques et thérapeutiques au cœur de sa mission de recherche et d'innovation, en créant **le Service des Innovations Thérapeutiques Précoces (SITEP)** pour faciliter l'accès des patients à ces nouveaux traitements.

C'est dans ce cadre que Roche et IGR ont décidé d'associer leur savoir-faire en recherche et développement et de développer les nouveaux métiers de la recherche au sein de l'hôpital.

Roche, à travers ce partenariat, soutient la création des nouveaux métiers de la recherche au sein de l'hôpital que sont : chef de projet, planificateur de recherche, infirmière de recherche et logisticien de recherche.

L'activité de la recherche clinique et translationnelle de l'IGR, comme celle du SITEP, s'articule autour de 4 axes :

- Développer de nouveaux médicaments et leurs biomarqueurs en s'appuyant sur la recherche fondamentale
- Faire la preuve du concept des traitements guidés par la biologie (traitement « sur mesure »)
- Développer l'interface entre biologie et imagerie
- Faire du patient un partenaire actif de la recherche

Le Pr Jean-Charles Soria, Chef de service du SITEP explique que « *cette nouvelle structure accueille les patients participants à des études cliniques de phase 1. Il s'agit souvent de la première administration chez l'homme de nouveaux agents anti-cancéreux testés préalablement en laboratoire et chez l'animal. Ces études cliniques précoces permettent de proposer aux patients en échecs thérapeutiques, une alternative thérapeutique* ».

La signature d'un partenariat entre Roche et l'IGR concrétise cette nouvelle stratégie de recherche Roche en France. « *Nous sommes convaincus que ce modèle d'alliance constitue un véritable moteur de l'innovation en France* », poursuit Sophie Kornowski-Bonnet, Président de Roche Pharma France.

D'après une conférence de presse de Roche

Prix Raymond Bourguine



Pierre Fabre

À l'occasion du 20^{ème} Congrès International sur les Traitements Anticancéreux (ICTACT) au Palais des Congrès de Paris, a été remis le **Prix Raymond Bourguine, dont les Laboratoires Pierre Fabre sont parrains**. Il récompense le **Dr Nagahiro Saijo (Tokyo)**, pour ses découvertes majeures dans le domaine de l'Oncologie.

Décerné depuis 1993, le Prix Raymond Bourguine est destiné à soutenir les activités de recherche anticancéreuse. Il est dédié à la mémoire de Raymond Bourguine, homme de presse, fondateur notamment de « Valeurs Actuelles ». Il décida, après une rencontre avec le Pr Jacquillat, d'apporter son soutien au Congrès International sur les traitements anticancéreux, organisé par le Pr David Khayat.

D'après un communiqué de presse de Pierre Fabre

A G E N D A

5^{ème} Journée de Psycho-Oncologie « Découverte d'un cancer au cours de la grossesse : quels enjeux psychologiques ? (17 mars 2009)

Espace Maurice Tubiana – Institut Gustave Roussy – Villejuif

L'IGR et l'Institut Curie organisent conjointement le mardi 17 mars 2009 leur 5^{ème} journée de Psycho-Oncologie. Après une journée 2008 consacrée aux questions de la fertilité et des possibilités de conception chez les patientes ayant été traitées pour un cancer, l'édition 2009 se propose d'aborder les enjeux psychologiques liés chez ces patientes, leur famille mais aussi les soignants, à la découverte d'un cancer pendant la grossesse.

Renseignements/Inscriptions :

Audrey Morisset - COMM Santé - Tel : 05 57 97 19 19 – Fax : 05 57 97 19 15 - Mail : audrey.morisset@comm-sante.com



En février 2009, Hospira, un des leaders mondial des médicaments hospitaliers injectables annonce le lancement de RETACRIT® (époétine zêta),

Cette époétine biosimilaire est indiquée dans le traitement de l'anémie associée à une chimiothérapie (voie sous cutanée) ou à une insuffisance rénale chronique (voie intraveineuse uniquement)

La commission Européenne a approuvé RETACRIT® en Décembre 2007 après évaluation d'un programme de développement clinique propre.

RETACRIT® a démontré son équivalence d'efficacité et de tolérance versus Epex® (époétine alfa) et ce à la même dose au cours de 2 études cliniques de phase I et de 3 études de phase III incluant plus de 1100 patients⁽¹⁻⁵⁾.

RETACRIT® est produit en Allemagne selon les dernières techniques de biotechnologie répondant aux standards des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le lancement en France fait suite à ceux effectués en Allemagne, au Royaume Uni et dans 10 autres pays de l'Union Européenne.

"La mise disposition de la spécialité RETACRIT® au corps médical est une avancée pour les professionnels de santé et les patients atteints d'anémie. RETACRIT® offre une efficacité et une tolérance équivalente à l'époétine alfa tout en permettant de réaliser des économies de santé" commente Michael Kotsanis, Président de la région Europe, Moyen Orient et Afrique chez Hospira.

Les biosimilaires autorisés en Europe répondent aux standards des médicaments issus de la biotechnologie que ce soit en terme d'efficacité et de contrôle qualité. De plus, ils participent activement à la réduction des coûts de santé. Dans les années à venir, de nombreux brevets de médicaments issus de la biotechnologie vont tomber dans le domaine public, Hospira a fait le choix d'élargir ses compétences en développant, fabricant et commercialisant des biosimilaires afin de répondre aux besoins futurs de réduction des coûts de santé.

"Aujourd'hui, Hospira ouvre, avec RETACRIT®, premier biosimilaire du groupe, un nouveau chapitre de sa longue histoire de mise à disposition de produits de santé. Comme tous les produits commercialisés du groupe, les professionnels de santé et les patients sont assurés de la qualité, du soin et du contrôle continu apportée à la production de RETACRIT®" ajoute Michael Kotsanis.



RETACRIT® est disponible en néphrologie sous la forme de seringues pré-remplies conditionnées en boîte de 6 : seringues de 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 8000 ou 10 000 Unités Internationales.

RETACRIT® est également disponible en Onco-hématologie sous la forme de seringues pré-remplies conditionnées en boîte unitaire de 20 000, 30 000 ou 40 000 Unités Internationales.

A propos d'Hospira

Hospira est une industrie internationale spécialisée dans le matériel médical et la mise à disposition de spécialités pharmaceutiques. En tant qu'un des leaders mondiaux des médicaments hospitaliers injectables, Hospira offre un des portefeuilles de génériques injectables en oncologie les plus larges au monde ainsi que de nombreuses solutions intégrées de perfusion.

A travers ses produits, Hospira aide à améliorer la sécurité, les coûts et la productivité des soins de santé.

Le siège monde est basé à Lake Forest, Illinois, Etats Unis et Hospira compte plus de 14 000 employés à travers le monde. Le siège européen est basé à Leamington Spa, Royaume Uni.

Pour plus d'information à propos d'Hospira. Rendez vous sur www.hospira.com.

1. Kirkov V et al. Evaluation of the pharmacokinetics of two recombinant human erythropoietin preparations: epoetin zeta and epoetin alfa. 2nd Communication: A monocentric, double-blind, randomized, single dose, three-period crossover trial in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(5):220-4.

2. Kirkov V et al. Evaluation of the pharmacokinetics of two recombinant human erythropoietin preparations: epoetin zeta and epoetin alfa. 1st Communication: A monocentric, open, randomized, single dose, two-period crossover trial in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(5):215-9.

3. Krivoshiev S et al. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alpha in the correction of renal anaemia. *Curr Med Res Opin*. 2008 May;24(5):1407-15.

4. Wizemann V et al. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alpha in the maintenance phase of renal anaemia treatment. *Curr Med Res Opin*. 2008 Mar;24(3):625-37. Erratum in: *Curr Med Res Opin*. 2008 Apr;24(4):1155.

5. Avis de Commission de la Transparence – Sept 3rd 2008

Contact Média France - Pascal Freydier - Hospira +33 (0)1 40 83 82 08

Contact Média US - Daniel Rosenberg - Hospira +1 (224) 212-3366

Contact Finances - Ruth Venning - Hospira +1 (224) 212-2774

Retacrit® est une marque déposée d'Hospira Inc en Europe

Epex® est une marque déposée de Johnson & Johnson Corporation