

# RéfleXions

en Médecine Oncologique

54

juin/juillet  
2012  
Tome 9

## ASCO 2012 : Morceaux choisis



## Dossier

## Les cancers utérins



Coordination scientifique :  
**Jérôme Alexandre**

ISSN : 1767-655X



## RÉDACTEURS EN CHEF

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

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris  
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris  
Daniel BRASNU, HEGP, Paris  
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris  
Jean-Yves BLAY, Lyon  
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse  
Charles CHAPRON, Cochin, Paris  
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris  
Bernard CORTET, Lille  
Hervé CURÉ, Reims  
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris  
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris  
Daniel DUSSE, Cochin, Paris  
Alexander EGGERMONT, IGR, Villejuif  
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 KLIJANIENKO, 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 Joseph, Paris  
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

## COMITÉ D'EXPERTS

Jérôme ALEXANDRE, Hôtel Dieu, Paris  
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif  
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris  
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris  
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris  
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris  
Laurent ZELEG, Avicenne, Bobigny

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Rita BERRADA  
Site Web : Camille FONTAINE  
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI ([la@jbhsante.fr](mailto:la@jbhsante.fr))  
  
Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 2<sup>ème</sup> trim. 2012

Adhérent au CESSIM

## SOMMAIRE

### DOSSIER

#### LES CANCERS UTÉRINS

- 3 Les cancers de l'endomètre — J. Alexandre, B. Borghèse, C. Durdux  
7 Quelle chirurgie pour les cancers de l'endomètre ? B. Borghese, J. Alexandre, C. Durdux, F. Goldwasser, C. Chapron  
11 Place de la chirurgie dans les cancers du col en 2012 — C. Bensaid, A.S. Bats, C. Nos, A. Achouri, F. Lecuru

#### SÉNOLOGIE

- 13 Cancers du Sein Métastatique : vers un traitement ciblé ? — Véronique Diéras

#### MISE AU POINT

- 17 Vaccination contre le papillomavirus - Mise à jour 2012 — Pierre Loulergue

#### GÉNÉTIQUE

- 18 Prédilection génétique au cancer du côlon et mécanismes biomoléculaires : quand envoyer le patient en consultation d'oncogénétique ? — Nicolas Veyrie

#### CONGRÈS ASCO 2012

- 23 L'IGR au 48<sup>ème</sup> Congrès de l'ASCO — J. Halimi  
24 Immuno-oncologie : traitements futurs et utilisations actuelles — S. Antoun, M. DiPalma  
27 Nouvelle preuve d'efficacité pour le tivantinib (ARQ 197) : un bénéfice démontré en phase II dans le carcinome hépatocellulaire prétraité K. Goutorbe  
30 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutation de l'EGFR : l'afatinib prouve son efficacité en première ligne — Karelle Goutorbe  
32 Présentation d'avancées sur Jevtana®, Zaltrap™ et l'inhibiteur JAK2  
33 Etude de Phase III : les patients atteints de la principale forme de cancer du poumon vivent plus longtemps avec Alimta® en traitement de maintenance de continuation

#### ÉPIDÉMIOLOGIE

- 34 Les Français face au cancer : Résultats du Baromètre Cancer Inpes/INCa 2010 EDIFICE mélanome (Roche)

#### ACTUALITÉS À L'IGR

- 35 Cancer de la thyroïde à faible risque  
Sanofi et l'IGR annoncent un partenariat de recherche clinique... — J. Halimi

#### 22 ABONNEMENT

- 33 LU POUR VOUS  
33,36-39 RENCONTRES...

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Laurence ALBIGES, IGR, Villejuif  
Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris  
Sami ANTOUN, IGR, Villejuif  
Pierre BLANCHARD, IGR, Villejuif  
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif  
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif  
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris  
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris  
Julien DOMONT, IGR, Villejuif  
Marine GROS GOUPIL, Bordeaux  
Antoine HOLLEBECQUE, IGR, Villejuif

Pierre KHALIFA, Paris  
Christophe MASSARD, IGR, Villejuif  
Jacques MARGERIE, Percy  
Mansouria MERAD-TAQOUFIK, IGR, Villejuif  
Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris  
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris  
Thibaut de la MOTTE ROUGE, La Pitié, Paris  
Florence RABILLON, Cochin, Paris  
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif  
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

# Les cancers de l'endomètre

JÉRÔME ALEXANDRE <sup>(3)</sup>, BRUNO BORGHÈSE <sup>(1,2)</sup>,  
CATHERINE DURDUX <sup>(4)</sup>

1 : Service de Gynécologie Obstétrique 2 et Médecine de la Reproduction, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris

2 : Département Génétique Développement Cancer, Institut Cochin, Université Paris Descartes, Inserm U1016, CNRS UMR8104, Paris

3 : Service d'Oncologie Médicale, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris

4 : Service de Radiothérapie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris

## résumé

On distingue deux grandes formes de carcinome de l'endomètre. Les carcinomes endométrioïdes de bas grade, dits de type 1, sont les plus fréquents et le plus souvent de stade 1. Après chirurgie radicale, se discutent une simple surveillance ou une curiethérapie haut débit du fond vaginal. Le pronostic est très bon. Les carcinomes de type 2 sont de haut grade, parfois papillaire séreux ou à cellules claires. Ils sont plus souvent de stade avancé. Après la chirurgie, une radiothérapie pelvienne et une chimiothérapie adjuvante seront très souvent indiquées.

## mots-clés

Carcinome endométrioïde  
Carcinome papillaire  
Cancer de l'endomètre  
Thérapies ciblées

Le carcinome de l'endomètre est le premier cancer pelvien de la femme dans les pays développés. Dans 90% des cas, il survient chez la femme ménopausée <sup>(1)</sup>.

Il a une réputation, globalement justifiée, d'indolence : 75 à 80% des cas sont diagnostiqués à un stade précoce (stade FIGO I) et le taux de récurrence à 5 ans est alors inférieur à 20%. Cependant, certains types histo-moléculaires sont de plus mauvais pronostic et semblent justifiées d'une prise thérapeutique plus « agressive ». Comme pour d'autres localisations tumorales, l'enjeu du traitement des carcinomes de l'endomètre est double :

- Faire le traitement le plus léger possible dans les formes de bon pronostic afin d'en diminuer la morbidité mais sans altérer les très bons résultats déjà obtenus
- Savoir reconnaître les formes de mauvais pronostic et définir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour améliorer nos résultats, incluant en particulier la chimiothérapie.

La prise en charge chirurgicale qui fait l'objet d'un article séparé ne sera pas traitée ici.

## Classification histo-moléculaire

On distingue classiquement deux grands types de carcinomes de l'endomètre dont les caractéristiques respectives sont résumées dans le **tableau 1** <sup>(1)</sup>.

**Les carcinomes endométrioïdes de bas grade** sont les formes habituelles, le plus souvent localisés au corps utérin (stade 1). Ils sont favorisés par l'**hyperœstrogénie** absolue ou relative: traitement substitutif par œstrogène sans progestérone, puberté précoce, ménopause tardive, ou tumeur de la granulosa sécrétrice d'œstrogènes <sup>(1)</sup>. L'obésité semble jouer un rôle majeur, à la fois par le biais de l'hyperœstrogénie, de l'insulinorésistance et de l'effet pro-tumoral des cellules souches mésenchymateuses issues de la graisse abdominale <sup>(2)</sup>.

Les tumeurs de type II sont plus hétérogènes sur le plan histologique mais ont en commun d'être plus souvent diagnostiquées à un stade avancé et d'être, à stade égal, de plus mauvais pronostic. Leurs anomalies moléculaires sont moins bien connues mais un point commun, à l'exception des carcinomes à cellules claires, est la fréquente mutation du gène p53.

	Histologie	Principales anomalies moléculaires	Survie à 5 ans
Type 1 (80%) Age médian : 55 ans	Endométrioïde de grade 1-2 RE+RP+	Perte PTEN (80%) Instabilité des séquences microsatellites (30%, surtout méthylation du promoteur MLH1 : 17%) Mutation $\beta$ -caténine (30%) Mutation Ki-RAS (10-30%)	80%
Type 2 (20%) Age médian : 65 ans	Endométrioïde grade 3 Papillaire séreux Cellules claires Carcinosarcome RE-RP-, P53 + P16+	Mutation p53 Surexpression p16	50%

Tableau 1 : Les deux grands types histo-moléculaires de cancer de l'ovaire

Stades		Survie globale à 5ans
IA	Extension au myomètre absente ou < 50% de son épaisseur	89%
IB	$\geq 50\%$ de l'épaisseur du myomètre	81%
II	Extension au col	67%
IIIA	Extension à la séreuse utérine ou aux annexes	61%
IIIB	Extension vaginale	41%
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes	31%
IVA	Extension à la vessie ou au rectum	20%
IVB	Présence de métastases, y compris ganglionnaires rétro-péritonéales ou inguinales	5%

Tableau 2 : Classification FIGO des cancers de l'endomètre (2009) (7)

**Le carcinome endométrioïde de grade 3** doit être bien différencié des grades 1-2. Son profil d'expression génique est très différent et le rapproche plus du carcinome papillaire séreux<sup>(3)</sup>. Dans certains cas, une accumulation détectée en immuno-histo-chimie de P53 peut aider à le différencier d'une tumeur de type 1.

**Le carcinome papillaire séreux** représente 10% des carcinomes de l'endomètre. Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé avec présence de métastases extra-utérines dans 72% des cas. Il se caractérise par la fréquence de l'atteinte péritonéale même dans les stades en apparence localisés. Il est parfois difficile à distinguer d'un carcinome séreux ovarien. Les éléments histologiques en faveur d'un primitif utérin sont la présence de lésions de carcinome intra-épithélial dans l'endomètre et l'absence d'expression de WT1 en immuno-histo-chimie (habituellement retrouvée dans le cancer de l'ovaire).

**Le carcinome à cellules claires** représente 1 à 5% des cancers de l'endomètre. Il est également fréquemment diagnostiqué à un stade avancé (67%). Son mauvais pronostic s'explique principalement par sa grande chimio-résistance<sup>(5)</sup>.

**Le carcinosarcome ou tumeur mixte mulle-rienne** est une tumeur composite présentant un contingent épithélial, souvent de haut grade, et un contingent sarcomateux<sup>(6)</sup>. Celui-ci peut correspondre à un tissu normalement présent dans l'utérus comme le myomètre (léiomyosarcome) et est alors dit homologue. La présence d'un contingent extra-utérin (chondrosarcome, rhabdomyosarcome...) fait

parler de contingent hétérologue. Typiquement, le carcinosarcome se présente comme une tumeur à fort développement endoluminal de type polypoïde. Il s'agit d'une tumeur très agressive, dont le pronostic est considéré comme le plus mauvais de tous les types histologiques, quel que soit le stade. On considère actuellement, que les composantes épithéliale et sarcomateuse sont issues du même clone, cette dernière n'étant en fait qu'une forme métaplasique de la première. De fait, l'extension métastatique habituelle correspond plus à celle d'un carcinome (plus souvent ganglionnaire que pulmonaire). Enfin, le contingent carcinosarcomateux est presque constamment retrouvé dans les métastases.

## Evaluation pronostique

Elle conditionne les modalités de la prise en charge thérapeutiques.

- **Le sous-type histo-moléculaire** est le facteur pronostic le plus important. Dans les types II, on retiendra, qu'à stade égal, le risque de récurrence et de décès va croissant selon l'ordre suivant : endométrioïde G3, papillaire séreux, cellules claires et carcinosarcome<sup>(4-6)</sup>. En pré-opératoire, le type histologique est évalué sur la biopsie endométriale. Des discordances sont cependant possibles compte tenu de l'hétérogénéité fréquente de ces tumeurs, conduisant à mettre en évidence sur la pièce opératoire un contingent plus agressif qui n'avait pas été visualisé sur la biopsie initiale<sup>(1)</sup>.

- **L'extension tumorale loco-régionale** va être évaluée par l'examen clinique complété par une IRM pelvienne, un élément crucial dans les tumeurs limitées au corps utérin étant le degré d'extension au myomètre. Elle est associée à une IRM abdominale ou complétée par une TDM abdo-pelvienne à la recherche d'adénomégalies pelviennes et rétro-péritonéales. L'atteinte ganglionnaire sera au mieux évaluée par le curage chirurgical. Il n'est cependant pas systématique. Les indications de celui-



ci sont détaillées dans l'article consacré à la chirurgie. La place du PET scan n'est pas clairement établie. Le **tableau 2** présente la classification FIGO, révisée en 2009.

• **Pronostic des stades 1** : il peut être évalué en tenant compte du grade histologique et du degré d'extension au myomètre, permettant de distinguer des tumeurs à risque faible (IA G1-2), intermédiaire (IB G1-2, IA G3) ou élevé (IB G3 et type II, présence d'embols lymphatiques) de récurrence (**Tableau 3**)<sup>(8,9)</sup>.

## La radiothérapie post-opératoire

• **Dans les stades 1** : Plusieurs essais randomisés ont montré une diminution du risque de récurrence locale (principalement vaginale) associée à la radiothérapie pelvienne post-opératoire mais sans gain sur la survie globale<sup>(10)</sup>. Parallèlement, le taux de complications tardives est important, de l'ordre de 30%. Ce traitement ne doit donc plus être systématique. Elle garde cependant son indication dans les tumeurs de haut grade de stade IB, de type II ou associées à des embols lymphatiques. Des études épidémiologiques rétrospectives suggèrent en effet un gain sur la survie globale dans cette indication<sup>(11)</sup>. La curiethérapie endovaginale haut-débit est privilégiée dans les tumeurs à risque intermédiaire. En effet, l'essai randomisé PORTEC 2 a montré que celle-ci était associée à un taux de survie sans récurrence identique à la radiothérapie pelvienne pour un taux de complications tardives bien moindre<sup>(12)</sup>.

• **Dans les stades localement avancés**, la chirurgie reste le traitement de référence chaque fois que possible. En l'absence d'essai randomisé, il existe un accord d'expert pour recommander la radiothérapie pelvienne post-opératoire associée à une curiethérapie dans les stades II à IV ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)). Enfin, en cas d'atteinte ganglionnaire rétro-péritonéale, une radiothérapie à ce niveau peut être proposée.

• **En fonction du sous-type histologique** : la radiothérapie pelvienne est systématique dans les tumeurs de haut grade, y compris les carcinosarcomes, compte tenu du taux élevé de récurrence loco-régionale. On ne dispose cependant pas de données prospectives sur son efficacité sur la survie globale en fonction du sous-type histologique précis.

## La chimiothérapie

• **Les cytotoxiques efficaces** : Les carcinomes de l'endomètre sont globalement peu chimiosensibles. Dans les stades avancés, la médiane de survie est de l'ordre de 12 à 15 mois

Taux de récurrence à 5ans (recommandations thérapeutiques post- opératoires)	IA	IB
G1	< 5% (aucun traitement)	7% (curiethérapie)
G2	5% (aucun traitement)	14% (curiethérapie)
G3, type II* embols lymphatiques	23% (curiethérapie)	44% (radiothérapie pelvienne + curiethérapie +/- chimiothérapie adjuvante)

**Tableau 3** : Classification pronostique des carcinomes de l'endomètre de stade 1 (8,9) et recommandations pour le traitement post-opératoire. Jaune : bas risque, orange : risque intermédiaire, rouge : haut risque, \* : situations toujours à haut risque.

et est peu améliorée par la chimiothérapie. Les trois cytotoxiques considérés comme les plus efficaces sont les sels de platine, la doxorubicine et le paclitaxel<sup>(13)</sup>. L'association de ces 3 drogues a montré un avantage modéré en terme de survie globale en comparaison à l'association cisplatine – doxorubicine, au prix cependant de toxicités hématologiques et neurologiques importantes. L'association carboplatine – paclitaxel est en pratique la plus utilisée mais il n'existe aucune donnée publiée la comparant à d'autres associations.

• **Indications dans les stades localisés** : les tumeurs à la fois de stade IB et de type II sont associées à un risque de récurrence métastatique élevé, de l'ordre de 30% ce qui pourrait justifier l'utilisation de thérapeutiques systémiques adjuvantes<sup>(8)</sup>. Un seul essai randomisé a évalué le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par cisplatine – doxorubicine dans des stades 1 de risque intermédiaire ou élevé, tous traités par chirurgie et radiothérapie pelvienne<sup>(14)</sup>. 383 patientes ont été incluses. A 5 ans, il existait un bénéfice significatif sur la survie sans récurrence (72 versus 79%,  $p=0,04$ ) mais pas sur la survie globale (76% versus 83%,  $p=0,1$ ). En l'absence de données incontestables, une chimiothérapie adjuvante peut être envisagée au cas par cas dans les tumeurs de stade IB type 2.

• **Indications dans les stades localement avancés** : un essai randomisé a comparé dans des tumeurs de stades III-IV opérées (mais certaines de façon incomplète) une radiothérapie de l'abdomen *in toto* à une chimiothérapie<sup>(15)</sup>. Il existait un avantage en survie globale pour la chimiothérapie. L'interprétation de cette étude est cependant difficile compte tenu de l'utilisation d'un traitement non standard dans le bras de référence et du pronostic très hétérogène des tumeurs traitées. Un essai du groupe Mango, de faible effectif ( $n=156$ ), a retrouvé un avantage non statistiquement significatif sur la survie sans récurrence de la chimiothérapie adjuvante dans les stades II-III (61 versus 74 % à 5 ans,  $p=0,10$ )<sup>(14)</sup>.

En accord avec les recommandations de l'INCA, une chimiothérapie adjuvante doit être discutée dans les stades localement avancés, spécialement lorsque la tumeur est de type II ou associée à un risque élevé d'évolution métastatique : stade IIIA avec atteinte annexielle (risque de carcinose péritonéale) et stade IIIC (atteinte ganglionnaire) ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).

• **Indications en fonction du type histologique** : Les carcinomes **papillaires séreux** ont une chimiosensibilité voisine de celle des endométrioïdes <sup>(16)</sup>. Il est d'usage de leur appliquer des protocoles identiques à ceux utilisés dans les carcinomes ovariens de même histologie mais cette attitude n'est pas validée par des données prospectives. L'expérience clinique va plutôt dans le sens de l'acquisition plus rapide d'une chimio-résistance dans les cancers primitifs utérins. Pour les stades 1, des études rétrospectives suggèrent un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dès lors qu'il existe une extension au myomètre <sup>(17)</sup>. **Les carcinomes à cellules claires** sont eux considérés comme très chimio-résistants <sup>(16)</sup>. Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans les stades 1 est incertain <sup>(5)</sup>. **Les carcinosarcomes** doivent être traités par les mêmes chimiothérapies que les carcinomes purs. Une étude rétrospective suggère un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante <sup>(18)</sup>.

## L'hormonothérapie

Elle n'est indiquée que dans les tumeurs de type I qui expriment généralement fortement les récepteurs hormonaux <sup>(13)</sup>. Son efficacité est cependant limitée à des stabilisations prolongées alors que les réponses objectives sont peu fréquentes. De ce fait, son utilisation n'est envisagée que dans les stades avancés pauci-symptomatiques et peu évolutifs. Les progestatifs sont les plus utilisés (acétate de megesterol, Megace : 160 mg/j) mais ne sont pas toujours bien tolérés (risque thromboembolique, prise de poids, déséquilibre glycémique). Le tamoxifène, voire une anti-aromatase peuvent être une alternative. L'hormonothérapie n'a pas d'indication en situation adjuvante.

## Autres thérapies ciblées

**Les inhibiteurs de mTOR** ont été les plus évalués, avec le rationnel d'une inactivation habituelle de PTEN dans les carcinomes endométrioïdes de type I. Le temsirolimus a montré une efficacité significative au cours d'un essai de phase II, sans qu'il soit possible de mettre en évidence un marqueur prédictif d'efficacité <sup>(19)</sup>. Leur place par rapport à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie reste à définir. Le bevacizumab en monothérapie a montré également une efficacité intéressante, spécialement dans les types séreux <sup>(20)</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial Carcinogenesis. *J Clin Oncol* 24:4783-4791, 2006.
- Klopp AH, Zhang Y, Solley T, et al. Omental Adipose Tissue-Derived Stromal Cells Promote Vascularization and Growth of Endometrial Tumors. *Clin Cancer Res* 18(3): 771-82, 2011.
- Mhawech-Fauceglia R, Wang D, Kesterson J, et al. Gene Expression Profiles in Stage I Uterine Serous Carcinoma in Comparison to Grade 3 and Grade 1 Stage I Endometrioid Adenocarcinoma. *PLoS One* 6(3): e18066, 2011.
- Zheng W, Xiang L, Fadare O, et al. A Proposed Model for Endometrial Serous Carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 35:e1-e14, 2011.
- Gadducci A, Cosio S, Spirito N, et al. Clear Cell Carcinoma of the Endometrium: A Biological and Clinical Enigma. *Anticancer Res* 30:1327-1334, 2010.
- McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 55:321-325, 2002.
- Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 105:103-104, 2009.
- Baekelandt MM, Castiglione M. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20 Suppl 4: 29-31, 2009.
- Creutzberg CL, van Putten WLJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Outcome of High-Risk Stage IC, Grade 3, Compared With Stage I Endometrial Carcinoma Patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 22:1234-1241, 2004.
- Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert MLM, et al. Long-Term Outcome and Quality of Life of Patients With Endometrial Carcinoma Treated With or Without Pelvic Radiotherapy in the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma 1 (PORTEC-1) Trial. *J Clin Oncol* 29:1692-1700, 2011.
- Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, et al. Frequency and Effect of Adjuvant Radiation Therapy Among Women With Stage I Endometrial Adenocarcinoma. *JAMA* 295:389-397, 2006.
- Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 375(9717):816-23, 2010.
- Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T. Systemic therapy in metastatic or recurrent endometrial cancer. *Cancer Treatment Reviews* 33: 177-190, 2007.
- Hogberg T, Signorelli M, Freire de Oliveira C, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer - Results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 46: 2422-2431, 2010.
- Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24:36-44, 2006.
- McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, et al. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 106:16-22, 2007.
- Fader AN, Drake RD, O'Malley DM, et al. Platinum/Taxane-based Chemotherapy With or Without Radiation Therapy Favorably Impacts Survival Outcomes in Stage I Uterine Papillary Serous Carcinoma. *Cancer* 115:2119-27, 2009.
- Makker V, Abu-Rustum NR, Alektiar KM, et al. A retrospective assessment of outcomes of chemotherapy-based versus radiation-only adjuvant treatment for completely resected stage I-IV uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 111: 249-254, 2008.
- Oza AM, Eliot L, Tsao MS, et al. Phase II Study of Temsirolimus in Women With Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer: A Trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 29, 2011.
- Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 29, 2011.

# Quelle chirurgie pour les cancers de l'endomètre ?

BRUNO BORGHÈSE <sup>(1,2)</sup>, JÉRÔME ALEXANDRE <sup>(3)</sup>,  
CATHERINE DURDUX <sup>(4)</sup>, FRANÇOIS GOLDWASSER <sup>(3)</sup>,  
CHARLES CHAPRON <sup>(1,2)</sup>

1 : Service de Gynécologie Obstétrique 2 et Médecine de la Reproduction, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris

2 : Département Génétique Développement Cancer, Institut Cochin, Université Paris Descartes, Inserm U1016, CNRS UMR8104, Paris

3 : Service d'Oncologie Médicale, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris

4 : Service de Radiothérapie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris

## résumé

La chirurgie reste le traitement de référence du cancer de l'endomètre tant que le stade FIGO et l'état général de la patiente le permettent. Ces dernières années ont vu l'évolution des pratiques chirurgicales dans le cancer de l'endomètre. Si l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale demeure un standard, l'indication du curage ganglionnaire dépend du stade, du grade et du type histologique de la tumeur. La voie coelioscopique est devenue le gold standard pour les tumeurs limitées au corps utérin (stades I) par rapport à la laparotomie. Les indications de lymphadénectomie sont maintenant restreintes pour les tumeurs limitées au corps utérin (stades I) de bas risque et de risque intermédiaire. La recherche du ganglion sentinelle pourrait être une alternative intéressante dans ces situations. Dans les autres cas, la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique devient de plus en plus systématique. L'impact de ces nouvelles pratiques sur la mortalité globale par cancer de l'endomètre reste cependant à définir.

## mots-clés

Endomètre,  
Grade,  
Hystérectomie,  
Lymphadénectomie,  
Coelioscopie

**B**ien que le cancer de l'endomètre soit le cancer gynécologique le plus fréquent en France avec 6560 nouveaux cas en 2010, il n'y a pas eu d'amélioration de la mortalité depuis 20 ans avec 1900 décès (source : Institut de Veille Sanitaire). L'enjeu de la chirurgie, le plus souvent en première ligne du traitement du cancer de l'endomètre, est multiple :

- > Récupérer les patientes à haut risque de récurrence en permettant une stadification péritonéale et ganglionnaire complète ;
- > Savoir s'adapter au terrain variable des patientes qui s'étend de la patiente jeune, âgée de moins de 60 ans et sans comorbidité, à la patiente très âgée, obèse, diabétique, hypertendue, souvent dépendante et institutionnalisée ;
- > Éviter le sur- et le sous-traitement alors même que la nécessité et l'étendue de la lymphadénectomie dans le cancer de l'endomètre est actuellement remise en cause.

L'objectif premier de la chirurgie dans le cancer de l'endomètre est de confirmer le stade de la maladie et permettre de poser l'indication d'éventuels traitements complémentaires. Une réévaluation du stade à la hausse à l'issue de la chirurgie s'observe dans près de 20% des cas (Goudge, 2004). La réalisation d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est un standard, apportant un bénéfice démontré en terme de survie (Lambrou, 2004). La réalisation de gestes complémentaires (chirurgie ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique, omentectomie, biopsies péritonéales) dépend essentiellement de trois facteurs pronostiques :

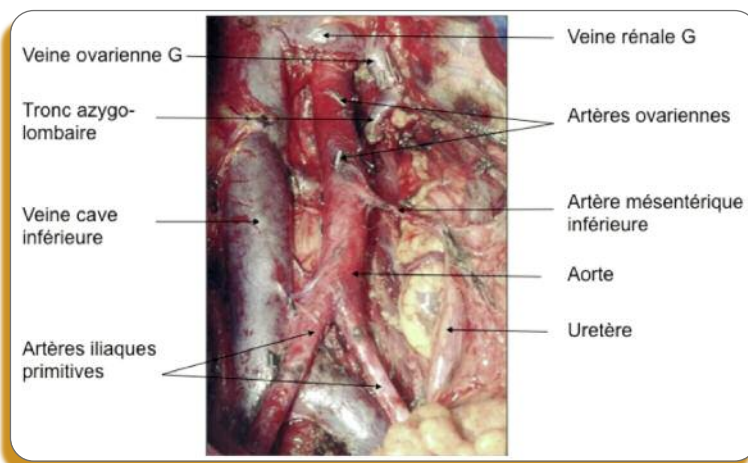
- **le stade FIGO 2009**
- **le type histologique**
- le type 1 correspond aux adénocarcinomes endométrioïdes de l'endomètre.
- le type 2 regroupe les tumeurs non endométrioïdes (carcinomes à cellules claires, carcinomes papillaires séreux et carcinosarcomes).
- **le grade histopronostique** de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : trois grades sont définis en fonction du pourcentage de contingent indifférencié (grade 1 : ≤ 5 %, grade 2 : 6-50 %, grade 3 : > 50 %). Le grade est augmenté de 1 lorsque les atypies cytonucléaires sont marquées.

Outre le stade, le type histologique et le grade, il faut prendre également en compte l'état général de la patiente, notamment son âge, ses comorbidités et la présence ou non d'une obésité morbide. Ces éléments cliniques sont fondamentaux dans l'évaluation de la balance bénéfice/risque des gestes chirurgicaux (en particulier les lymphadénectomies) et doivent faire partie intégrante de la discussion.

## Quel geste ganglionnaire ?

L'indication et l'étendue de la lymphadénectomie (pelvienne et/ou lombo-aortique) fait actuellement débat dans la chirurgie du cancer de l'endomètre. Il est certain qu'une lymphadénectomie ne doit être réalisée que chez les patientes dont le risque d'atteinte ganglionnaire est significatif eu égard au type histologique, à la taille de la tumeur, à son grade et au degré d'invasion myométriale. En cas d'indication de lymphadénectomie pelvienne, il est recommandé de réaliser un curage pelvien iliaque externe et interne complet. Lorsqu'il existe une indication de lymphadénectomie lombo-aortique, il est recommandé de réaliser un curage étendu jusqu'à la veine rénale gauche associé à une dissection des ganglions iliaques communs (*Figure 1*). Mariani a en effet rapporté que lorsque le curage lombo-aortique était positif, les ganglions atteints étaient localisés dans 77 % des cas au dessus de l'artère mésentérique inférieure (Mariani, 2008). Le curage lombo-aortique doit donc être aussi complet dans le cancer de l'endomètre que dans le cancer de l'ovaire. Dans certaines situations, la réalisation d'un curage lombo-aortique est indiscutable :

- **le type 2 histologique**, où il existe un risque d'atteinte ganglionnaire d'environ 40% et où dans 60 % des cas, les ganglions métastatiques sont localisés à la fois en pelvien et en lombo-aortique (Mariani, 2008) ;
- **en cas de N+ pelvien**, le risque d'atteinte ganglionnaire est alors de 54 % pour le type 1 histologique et de 68 % pour le type 2 histologique (Mariani, 2008) ;
- **l'envahissement du stroma cervical** (stade II, FIGO 2009) fait courir le risque d'atteinte ganglionnaire isolée en iliaque primitif dans 15% des cas (Mariani, 2008) ;
- **une tumeur de grade 3 envahissant plus de 50% du myomètre**, où le risque de N+ est de 22 %, en lombo-aortique dans 67 % des cas et sous forme de N+ isolé en lombo-aortique dans 16 % des cas (Mariani, 2008). Dans ces situations, la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne est d'ailleurs discutable. Son intérêt thérapeutique chez des patientes qui n'ont pas d'adénomégalies suspectes à l'imagerie et qui vont recevoir une irradiation externe pelvienne n'est pas démontré.



*Figure 1 : Repères anatomiques de la lymphadénectomie lombo-aortique et iliaque primitive*

Dans les autres situations, lorsque la tumeur est limitée à l'utérus, la place de la chirurgie ganglionnaire, et en particulier de la lymphadénectomie pelvienne, s'est beaucoup restreinte ces dernières années, faute de démontrer son impact sur la survie des patientes.

Deux essais randomisés publiés successivement en 2008 et 2009 ont comparé la survie globale et sans récurrence des patientes atteintes de cancer de l'endomètre selon qu'elles avaient ou non un curage pelvien (Benedetti Panici, 2008 ; ASTEC, 2009). Aucun des deux essais n'a montré de bénéfice en terme de survie. Ces études pâtissent cependant de quelques biais méthodologiques, limitant leur impact sur la pratique clinique. En effet, les curages lombo-aortiques n'ayant pas été inclus dans ces essais, il est probable que les patientes concernées (on rappelle que le risque d'atteinte lombo-aortique en cas de N+ pelvien est de l'ordre de 68%) aient pu être sous-traitées. De plus, la majorité des patientes incluses avaient des tumeurs de stade IA grade 1 ou 2, à faible risque d'atteinte ganglionnaire pelvienne (estimée entre 9 et 13%) ; elles ont donc été sur-traitées pour 87 à 91 % d'entre elles. De fait, il paraît alors évident qu'il existe un manque de puissance pour tester le bénéfice du curage pelvien. Enfin, aucune ou peu d'indication n'était donnée sur le traitement adjuvant, en particulier s'il était modulé en fonction de l'information ganglionnaire.

En matière de lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique, les données concernant son impact sur la survie sont contradictoires. Récemment cependant, une large étude japonaise, la SEPAL study, certes rétrospective mais bien menée sur le plan méthodologique et avec un recul significatif (18 mois), a montré un bénéfice sur la survie du curage pelvien et lombo-aortique par rapport au curage pelvien seul chez les patientes à risque intermédiaire et élevé et ce, indépendamment des traitements adjuvants (Todo, 2010). Des études randomisées sont cependant nécessaires pour confirmer ce résultat.



## Quelle place pour la recherche du ganglion sentinelle ?

Face à la morbidité induite par la réalisation des curages ganglionnaires, notamment chez les patientes obèses ou présentant des comorbidités significatives, la technique du ganglion sentinelle pourrait être particulièrement intéressante. La faisabilité de cette technique dans le cancer de l'endomètre a été évaluée par une méta-analyse récente avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 96%, des taux finalement assez proches de ceux de l'IRM pelvienne dans la détection d'une atteinte ganglionnaire (Selman, 2008). La double détection (colorimétrique et radio-isotopique) semble préférable car elle améliore le taux d'identification du ganglion sentinelle (Selman, 2008). Dans une étude prospective multicentrique française, récemment publiée, la valeur prédictive négative de la technique était évaluée à 97% (intervalle de confiance à 95% - IC95% : 91-99) et la sensibilité à 84% (IC95% : 62-95). Les cas de faux négatifs étaient essentiellement le fait de tumeurs classées dans le type 2 histologique (Ballester, 2011). Sous réserve d'études complémentaires pour confirmer son intérêt, la technique du ganglion sentinelle pourrait à l'avenir constituer une alternative entre le curage pelvien complet et

l'abstention thérapeutique dans les tumeurs à bas risque et à risque intermédiaire. Dans l'étude SENTI-ENDO, la recherche du ganglion sentinelle a permis de restadifier à la hausse 10% des patientes à bas risque et 15% des patientes à risque intermédiaire (Ballester, 2011).

## Quelle voie d'abord ?

La voie d'abord recommandée pour les stades précoces, limités à l'utérus (stade I FIGO 2009), est la voie coelioscopique ou coeliovaginale, sous réserve que l'utérus soit de taille raisonnable, le morcellement de la pièce opératoire étant évidemment exclu. Comme dans toutes ses indications, qu'elles soient carcinologiques ou non, la coelioscopie est supérieure à la laparotomie en terme de durée d'hospitalisation, de douleur postopératoire, de complications à court terme et de qualité de vie (Walker, 2009 ; Kornblith 2009).

Sur le plan carcinologique, il ne semble pas y avoir de différence entre la coelioscopie et la laparotomie. Le risque de récurrence à 3 ans était de 11.4% pour la coelioscopie et de 10.2% pour la laparotomie - différence non significative -, dans l'essai

	Stade I				Stade II	Stade IIIA	Stade IIIB	Stade IIIC1	Stade IIIC2	Stade IVA	Stade IVB
	Risque bas <sup>1</sup>	Risque intermédiaire <sup>1</sup>	Risque élevé <sup>1</sup>	Type 2 histologique <sup>2</sup>							
HTAB	✓	✓	✓	✓	✓ <sup>3</sup>	✓		✓	✓		
CHE					✓ <sup>3</sup>						
Exentération pelvienne										✓	
Chirurgie de cytoréduction complète											Si carcinose péritonéale résécable
Ganglion sentinelle	En évaluation	En évaluation									
Curage pelvien		A discuter pour IB G2 et IA G3 avec infiltration du myomètre	A discuter <sup>4</sup>	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Curage lombo-aortique			✓	✓	✓	✓	A discuter <sup>5</sup>	✓	✓	✓	✓
Omentectomie				✓		✓					
Cytologie et biopsies péritonéales				✓		✓					

**Tableau 1 :** Synthèse de recommandations SFOG/CNGOF/INCa pour le traitement chirurgical du cancer de l'endomètre.

HTAB : hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale

CHE : colpophystérectomie élargie

<sup>1</sup> Risque de récurrence, défini en fonction du stade, du type histologique et du grade selon la classification de l'European Society for Medical Oncology (ESMO)

<sup>2</sup> Tumeurs non endométrioïdes : carcinomes à cellules claires, carcinomes papillaires séreux, carcinosarcomes

<sup>3</sup> L'hystérectomie sera simple ou élargie, avec ou sans colpectomie, en fonction des caractéristiques de la tumeur avec objectif d'obtenir des marges saines

<sup>4</sup> Dans les stades IIIB, la radiothérapie externe exclusive est privilégiée mais une stadification ganglionnaire lombo-aortique préthérapeutique peut être discutée

LAP2 récemment publié sous l'égide du Gynecologic Oncology Group (GOG) (Walker 2012).

La voie vaginale exclusive, qui ne permet pas de stadification péritonéale, est réservée aux patientes à très haut risque chirurgical et pour lesquelles tout geste ganglionnaire est exclu. Lorsqu'une lymphadénectomie doit être associée à l'hystérectomie, elle peut également être réalisée par coelioscopie, sous réserve de l'expérience du chirurgien. Idéalement, la réalisation de la lymphadénectomie lombo-aortique se fait par voie extrapéritonéale afin de limiter le risque d'adhérences postopératoires chez ces patientes qui devront recevoir une irradiation complémentaire.

## Peut-on préserver les ovaires ?

Dans une étude rétrospective portant sur 3269 patientes âgées de moins de 45 ans et traitées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre de stade I, 12 % d'entre elles avaient bénéficié d'une préservation ovarienne (Wright, 2009). Ces femmes étaient volontiers plus jeunes, présentaient des tumeurs de bas grade et à un stade plus précoce et n'avaient généralement pas eu de curage ganglionnaire ni reçu de traitement adjuvant. Dans cette étude, les patientes ayant conservé leurs ovaires n'avaient pas une survie spécifique et une survie globale plus défavorable que les autres (hazard ratio respectivement à 0,58 et 0,68) (Wright, 2009). Une préservation ovarienne pourrait donc être proposée chez les patientes jeunes présentant des cancers de l'endomètre de bas grade et de stade limité. Cependant, cette pratique doit être correctement évaluée par une étude prospective avant de recommander sa généralisation et préciser les modalités de surveillance ovarienne. Les bénéfices d'éviter une ménopause induite par la chirurgie doivent être clairement mis en balance avec le

risque de micrométastases ovariennes et celui de voir se développer un cancer primitif des ovaires (estimé à 29% chez les femmes en préménopause atteintes d'un cancer de l'endomètre).

## Synthèse des recommandations actuelles concernant la chirurgie du cancer de l'endomètre

Le **tableau 1** reprend l'essentiel des recommandations édictées conjointement par la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG), le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et l'Institut National du Cancer (INCa) en novembre 2010 et dont le rapport intégral est accessible en ligne sur le site de l'INCa ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)). ■

Conflits d'intérêts : aucun

### Points clés

- L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est un standard dans le traitement du cancer de l'endomètre
- Pas de curage ganglionnaire systématique pour les tumeurs limitées au corps utérin à risque bas ou intermédiaire. Dans ces indications, la technique du ganglion sentinelle est en cours d'évaluation.
- Un curage lombo-aortique est indiqué chez les patientes à haut risque et dans les stades avancés.
- La voie coelio-chirurgicale doit être privilégiée.

## RÉFÉRENCES

- Goudge C, Bernhard S, Cloven NG, et coll. The impact of complete surgical staging on adjuvant treatment decisions in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 536-9.
- Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, et coll. Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 653-8.
- Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et coll. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 11-8.
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et coll. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1707-16.
- ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et coll. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009 ; 373 : 125-36.
- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et coll. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 1165-72.
- Selman TJ, Mann CH, Zamora J, et coll. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008 ; 8 : 8.
- Ballesster M, Dubernard G, Lécure F, et coll. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multi-centre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 469-76.
- Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et coll. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5331-6.
- Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et coll. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5337-42.
- Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et coll. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 695-700.
- Wright JD, Buck AM, Shah M, et coll. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1214-9.

# Place de la chirurgie dans les cancers du col en 2012

C. BENSARD <sup>(1)</sup>, A.S. BATS <sup>(1,2,3)</sup>, C. NOS <sup>(1)</sup>,  
A. ACHOURI <sup>(1)</sup>, F. LECURU <sup>(1,2,3)</sup>.

1 : Service de Chirurgie Gynécologique et Sénologique – Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris ;

2 : Faculté de Médecine Université René Descartes Paris ;

3 : UMR S 747 Faculté René Descartes Paris

## résumé

Environ 4 000 nouveaux cas de cancers du col utérin sont diagnostiqués tous les ans, la moitié étant alors un stade précoce. L'hystérectomie élargie au paramètre associé à un curage pelvien constitue la base du traitement chirurgical de ces lésions. Les taux de survie observés sont bons, en particulier pour les patientes sans atteinte ganglionnaire. Cependant, la morbidité péri-opératoire, les complications fonctionnelles à moyen et long terme, ainsi que les complications lymphatiques altèrent fréquemment la qualité de vie de ces patientes. Ces complications sont directement dues au geste chirurgical, par atteinte nerveuse, vasculaire ou lymphatique lors de la résection du paramètre ou des dissections ganglionnaires. Dans les stades avancés, le traitement de base est une radiothérapie avec chimiothérapie concomitante. Le curage aortico-cave coelioscopique permet une évaluation précise du statut ganglionnaire extra-pelvien, susceptible de modifier la prise en charge des malades et peut-être leur pronostic.

## mots-clés

Cancer du col

L'extension ganglionnaire est l'un des facteurs pronostiques principaux du col utérin, avec la taille histologique, la profondeur d'invasion du stroma et la présence d'embolies. La survie des malades pN0 est significativement meilleure qu'en cas d'extension lymphatique <sup>(1)</sup>. Le nombre de ganglions atteints et leur localisation ont un impact pronostique <sup>(2)</sup>. Le prélèvement ganglionnaire pelvien fait donc aujourd'hui partie de la prise en charge chirurgicale de ses malades. Classiquement, la lymphadénectomie pelvienne est effectuée en même temps que l'hystérectomie élargie.

Une irradiation post-opératoire est délivrée aux malades pN1. Les complications de l'association radio-chirurgicale sont connues depuis longtemps. L'essai thérapeutique publié par F. Landoni et al. en 1997 avait montré que la radicalité de la chirurgie et l'association à une radiothérapie augmentaient significativement le risque de complications, notamment urinaires <sup>(3)</sup>. Les différents travaux sur la fréquence, la taille et la topographie des métastases ganglionnaires des cancers précoces montrent qu'une minorité de patientes présente une extension lymphatique, que celle-ci est limitée en taille <sup>(2,4,5,6,7)</sup>. Comme dans d'autres tumeurs solides, les micros métastases semblent avoir un impact pronostique <sup>(6)</sup>. Le concept du ganglion sentinelle a donc été proposé pour ces patientes, afin d'effectuer un prélèvement ganglionnaire ciblé, plus rentable sur le plan diagnostique et moins délétère en terme de complications.

La technique comporte l'injection pré-opératoire d'un isotope aux 4 points cardinaux du col utérin, avec réalisation d'une lymphoscintigraphie pré-opératoire et une injection intra-cervicale de Bleu patenté pendant l'intervention. Les progrès de l'imagerie, avec l'introduction du SPECT-CT semble être un apport intéressant <sup>(8)</sup>. En cours d'intervention, les ganglions bleus ou chauds situés dans le petit bassin ou dans le territoire aortico-cave sont recherchés. Le taux de détection de la technique est élevé (supérieur à 95%) <sup>(9)</sup>, avec un taux de détection bilatérale de 78%. La sensibilité est élevée (supérieure à 90%) et le taux de faux négatif faible (inférieur à 10%). La technique du ganglion sentinelle apparaît comme la méthode la plus sensible pour détecter les métastases lymphatiques du cancer du col <sup>(10)</sup>.

A ce jour, le bénéfice en termes de réduction des complications lymphatiques n'a pas été démontré. Un PHRC est actuellement en cours (Senticol II, investigateur principal Patrice Mathevet) pour étudier cette question.

Pour les cancers du col avancé, la radio-chimiothérapie concomitante est devenue un standard. Il ne s'agit cependant que d'un traitement loco-régional, limité au petit bassin. Or, 20 à 30% de ces patientes présentent une atteinte ganglionnaire lombo-aortique dont l'impact pronostique est majeur. La connaissance pré thérapeutique du statut ganglionnaire lombo-aortique permet d'adapter le traitement (chimiothérapie, champ d'irradiation étendu) et modifie peut-être la survie chez certaines patientes.

Le curage reste plus performant que les techniques d'imagerie moderne comme le TEP-TDM dont la sensibilité est limitée par la taille souvent faible des métastases ganglionnaires<sup>(11)</sup>. En revanche, à ce jour, l'impact sur la survie des modifications de traitement induites par le diagnostic de métastases aortico-caves n'a pas été démontré. Un essai thérapeutique est en cours.

Concernant la prise en charge de l'atteinte paramétriale. Il a été montré par les études sur coupes géantes que le risque d'atteinte paramétriale était minimal sur les tumeurs mesurant moins de 2cm, sans embole, envahissant moins de 10mm de profondeur dans le stroma et sans atteinte ganglionnaire<sup>(12)</sup>. La revue de la littérature publiée par Frumovitz et al. a montré que l'extension paramétriale survenait dans moins de 1% des cas lorsque les critères précédents étaient respectés<sup>(13)</sup>. Plusieurs études ont montré que chez ce type de malade, une hystérectomie non élargie était aussi efficace avec probablement une morbidité moindre. Dans le travail publié par Pluta M et Al, chez 55 patientes, et avec un recul médian de 47 mois, aucune récidive n'est survenue<sup>(14)</sup>. Cette approche est extrêmement intéressante chez les malades qui souhaitent préserver leur fertilité<sup>(15)</sup>.

Le respect de l'innervation pelvienne peut réduire les complications lié à l'élargissement du paramètre lorsque l'indication est maintenue.

L'idée de préserver une grande partie de ces nerfs lors de l'hystérectomie élargie n'est pas nouvelle. Cependant le développement de la chirurgie endoscopique et encore plus de celle de la chirurgie robotisée permet d'envisager l'utilisation réelle de ces techniques. Quelques données récentes viennent étayer leur bienfondé. Dans le travail de Cibula D et al, les malades qui n'avaient pas bénéficié d'une technique de préservation nerveuse avaient plus souvent recours aux auto-sondages (plus 50%), souffraient plus de nocturie (plus 30%) et d'incontinence (plus 30%)<sup>(16)</sup>. Dans un autre travail, Ditto A et al montrent que les scores de qualité de vie FACT-Cx sont équivalents après une intervention modérément élargie (Piver II) ou plus radicale mais utilisant une technique de préservation nerveuse (Piver III)<sup>(17)</sup>.

## Conclusion

Les prélèvements ciblés grâce à la technique du ganglion sentinelle dans les cancers précoces ou les curages lombo-aortiques dans les cancers avancés ont pour objectif de mieux appréhender l'extension ganglionnaire des cancers du col utérin et de modifier la stratégie thérapeutique. Le respect des paramètres, la préservation nerveuse constituent des approches chirurgicales intéressantes. L'objectif est de maintenir l'efficacité des thérapeutiques en réduisant la morbidité. Des essais thérapeutiques sont actuellement en cours sur ses différents domaines, dont il faudra attendre les résultats avant de les proposer en routine. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):458-64.
- Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 1999 Apr 1;85(7):1547-54.
- Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol*. 2001 Jan;80(1):3-12.
- Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer*. 1990 May 1;65(9):1923-7.
- Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cuttito G, D'Andrea G, Rabitti G, Coronetta F, Capelli A, Mancuso S. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 1996 Jul;62(1):19-24.
- Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol*. 2008 Nov;111(2):276-81. Epub 2008 Aug 21.
- Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismail N, Khalifa MA, Dubé V, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, Covens A. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):28-32.
- Martinez A, Zerdoud S, Mery E, Bouissou E, Ferron G, Querleu D. Hybrid imaging by SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2010 Dec;119(3):431-5.
- Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, Marret H, Magaud L, Gillaizeau F, Chatellier G, Dargent D. Bilateral Negative Sentinel Nodes Accurately Predict Absence of Lymph Node Metastasis in Early Cervical Cancer: Results of the SENTICOL Study. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1686-91.
- Selman T, Mann C, Zamora J, et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 178:855-62, 2008
- Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, Uzan C, Lumbroso S, Lecuru F, Bats AS, Ghazdar N, Bannier M, Houvenaeghel G, Brenot-Rossi I, Narducci F. Accuracy of 18-Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography in the Pretherapeutic Detection of Occult Para-aortic Node Involvement in Patients with a Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Feb 23. PMID: 21347790
- Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1989 Aug;34(2):206-11
- Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, Ramirez PT. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2009 Jul;114(1):93-9
- Pluta M, Rob L, Charvat K, Chmel R, Halaska M Jr, Skapa P, Robova H. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2009 May;113(2):181-4.
- Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorak M, Chmel R, Skapa P, Robova H. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Nov;111(2 Suppl):S116-20
- Cibula D, Velechovska P, Sláma J, Fischerova D, Pinkavova I, Pavlista D, Dunder P, Hill M, Freitag P, Zikan M. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):506-11
- Ditto A, Martinelli F, Borreani C, Kusamura S, Hanozet F, Brunelli C, Rossi G, Solima E, Fontanelli R, Zanaboni F, Grijuela B, Raspagliesi F. Quality of life and sexual, bladder, and intestinal dysfunctions after class III nerve-sparing and class II radical hysterectomies: a questionnaire-based study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jul;19(5):953-7



# Cancers du Sein Métastatique : vers un traitement ciblé ?

VÉRONIQUE DIÉRAS - Institut Curie, Paris

## Introduction

Le cancer du sein représente une entité très hétérogène avec différentes altérations moléculaires entraînant la croissance tumorale, la survie cellulaire et la réponse au traitement. La classification actuelle est basée sur l'expression des récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone), et le récepteur HER2 identifiant trois grands groupes tumoraux : les cancers luminaux qui expriment les récepteurs hormonaux, les cancers du sein avec surexpression HER2 (HER2+) et les cancers du sein triple négatifs qui n'expriment aucun de ces récepteurs. Cependant cette définition est loin d'être parfaite car elle ne reflète pas strictement la classification génomique et au sein de ces trois groupes, il existe des sous-types moléculaires présentant des altérations moléculaires différentes et des réponses variables aux traitements <sup>(1,2)</sup>.

Les thérapeutiques moléculaires ciblées ont eu un impact majeur sur le pronostic de certaines tumeurs. Cependant à l'heure actuelle, il existe toujours un rôle important des agents cytotoxiques, soit en association avec les thérapeutiques ciblées, soit en utilisation séquentielle <sup>(2)</sup>.

## Les nouveaux agents cytotoxiques

Les taxanes et les anthracyclines représentent la clé de voûte de la chimiothérapie des cancers du sein métastatiques. Cependant leur utilisation en situation adjuvante et neo-adjuvante limite leur administration au stade métastatique.

Le développement récent des cytotoxiques s'est orienté soit vers de nouvelles formulations de cytotoxiques telles que les anthracyclines liposomales et pour les taxanes le Nab-paclitaxel (Abraxane), soit de nouveaux agents pouvant cibler soit le cycle cellulaire (polo-like kinase et aurora-kinase en développement précoce) ou les microtubules (vinflunine, éribuline, épothilones). Enfin, d'anciens agents présentent de nouvelles indications soit de par une utilisation différente (cyclophosphamide et chimiothérapie métronomique), soit d'une indication basée sur la biologie (sels de platine dans les cancers du sein triple négatifs).

L'éribuline est un analogue de l'hali-condrine B, produit extrait d'une éponge marine qui inhibe la dynamique des microtubules selon un mécanisme distinct des taxanes et des vinca-alcaloïdes. Une grande étude de phase III (EMBRACE) a comparé dans les cancers du sein métastatiques ayant reçu anthra-

cyclines et taxanes et au moins deux lignes de chimiothérapie l'éribuline à une chimiothérapie décidée par l'oncologue. Cette étude démontre un bénéfice en survie globale en faveur de l'éribuline : 13.1 mois *versus* 10.5 mois ( $p=0.041$ , OR 0,81). Le profil de tolérance est tout à fait acceptable avec essentiellement une neutropénie, et une neuropathie.

## Traitements anti-angiogéniques

L'angiogenèse, processus impliqué dans le développement de nouveaux vaisseaux sanguins joue un rôle primordial à la fois dans la croissance locale et dans le processus métastatique des cancers du sein. Deux grandes approches ont été développées soit le ciblage du VEGF par un anticorps monoclonal, le bevacizumab (Avastin), soit l'approche par des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant les récepteurs de VEGF et PDGF <sup>(3,4)</sup>.

### ▶▶▶▶ Bévacicumab

En première ligne métastatique, trois grands essais de phase III ont été réalisés. L'essai E2100 randomisait en première ligne métastatique des patientes entre paclitaxel hebdomadaire avec ou sans bevacizumab. L'étude

AVADO évaluait l'apport du bevacizumab (deux dosages différents) au docetaxel administré toutes les trois semaines. Enfin la troisième étude RIBBON 1 évaluait l'apport du bevacizumab à une chimiothérapie soit capecitabine, soit taxane, soit à base d'anthracyclines. Dans ces trois études, l'addition du bevacizumab à une chimiothérapie augmentait le taux de réponse objective, la survie sans progression (**tableau 1**). Cependant il n'existe pas de bénéfice en survie globale. Cette absence de bénéfice en survie peut-être liée à plusieurs facteurs : la puissance statistiques des essais, l'absence de suivi à long terme, la notion de cross-over (planifiée dans les études AVADO et RIBBON), les traitements de seconde ligne.

Dans les analyses en sous-groupes, le bévacizumab semble bénéfique à l'ensemble des patientes. Il n'existe pas à l'heure actuelle de facteurs prédictifs de réponse. La durée du traitement n'est pas définie. Dans les essais, le bevacizumab était administré jusqu'à progression, sauf dans l'étude RIBBON1 où les patientes pouvaient continuer à recevoir le bevacizumab avec un autre cytotoxique.



### Inhibiteurs de tyrosine kinase

Parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant les récepteurs de VEGF et PDGF, deux ont été évalués dans des essais randomisés. Le sunitinib (Sutent) a donné des résultats décevants que ce soit en monothérapie *versus* capecitabine ou en association avec la chimiothérapie (docetaxel, paclitaxel ou capecitabine). Dans une étude de phase II randomisée, capecitabine avec ou sans sorafenib (Nexavar®), la survie sans progression est de 4.1 mois avec la monothérapie *versus* 6.4 mois avec l'association (RR 0.576). Une étude de phase III est programmée.

Les facteurs prédictifs de réponse qu'ils soient biologiques (moléculaires, cellules endothéliales circulantes...) ou fonctionnels (imagerie) doivent être développés afin de traiter de façon plus rationnelle les patientes.

### Les cancers du sein luminaux (RH+)

L'hormonothérapie des cancers du sein avec le tamoxifène représente la première thérapie ciblée. Ces dernières

années les inhibiteurs de l'aromatase (letrozole, anastrozole et exemestane) ont démontré leur supériorité par rapport au tamoxifène en situation adjuvante et métastatique. Chez les femmes ménopausées, en phase métastatique, plusieurs options sont possibles : le tamoxifène, un inhibiteur de l'aromatase d'une autre classe et le fulvestrant. Les essais en cours de thérapies moléculaires ciblées ont pour but soit de retarder la résistance à l'hormonothérapie, soit la réverser<sup>(5)</sup>. A ce jour, seuls les essais associant une thérapie anti-HER2 dans la population HER2+, démontrent une différence significative par comparaison à une hormonothérapie seule (**tableau 2**).

### Les cancers du sein HER2+

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur le récepteur, a démontré son efficacité dans les cancers du sein au stade précoce et métastatique<sup>(1)</sup>. Cependant si le trastuzumab représente la clé de voûte des traitements du cancer du sein surexprimant HER2, il existe des résistances. La surexpression de HER2 ne

	E 2100		AVADO		RIBBON-1			
	P	P+ Bev	PI + D	Bev+ D	PI + cape	Bev+ cape	PI + A/T	Bev + A/T
RO %	22	50	46	64	24	35	38	51
p	< 0.0001		0.0003		0.0097		0.0054	
SSP médiane	5.8	11.3	8.1	10	5.7	8.6	8.0	9.2
RR	0.48		0.67		0.69		0.64	
p	<0.0001		0.0002		0.0002		0.0001	

**Tableau 1 :** Résultats des essais de phase III chimiothérapie +/- bevacizumab en première ligne métastatique.

P paclitaxel, - Bev bevacizumab, - PI placebo - D Docetaxel, Cape capecitabine  
A/T anthracyclines/taxanes - RO réponse objective, - RR risque relatif,  
SSP survie sans progression

Phase	Ciblage	Traitement	n	Résultats
III	1° ligne RH+ HER2+	Anastrozole + Trastuzumab vs anastrozole	207	4.8 vs 2.4 mois P= 0.0016 RR 0.63
III	1° ligne RH+ HER2+ 1° ligne RH+ HER2-	Letrozole + lapatinib vs Letrozole	1286	HER2+ 8.2 mois vs 3.0 mois P=0.019 HER2- TAM résistant 8.3 mois vs 3.1 mois P = 0.117
II	1° ligne RH+	Anastrozole + gefitinib Vs gefitinib	206	10.9 vs 8.8 mois RR 0.84
III	1° ligne RH+	Letrozole + temsirolimus Vs Letrozole	992	9.2 vs 9.2 mois

**Tableau 2 :** Associations thérapeutiques moléculaires ciblée et hormonothérapie

suffit pas à assurer une sensibilité au trastuzumab, d'autres voies de signalisation, sont impliquées. Différents mécanismes sont évoqués <sup>(6)</sup>. Il existe donc un besoin réel de développer de nouvelles thérapies ciblées <sup>(7)</sup>. Ce développement repose en grande partie sur les hypothèses biologiques de résistance à l'herceptine. Schématiquement ces nouvelles thérapies comprennent : les petites molécules ciblant le site tyrosine kinase du récepteur, de nouveaux anticorps, les inhibiteurs du signal de transduction, les inhibiteurs d'HSP90 <sup>(7)</sup>.

#### ▶▶▶▶

### Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Ces petites molécules, administrées par voie orale, agissent au niveau du site tyrosine kinase du récepteur HER2 mais également, avec un degré variable inhibent les tyrosines kinases des autres récepteurs (HER1, HER4). Le rationnel de développement de ces molécules repose sur deux grands principes : le ciblage du récepteur tronqué HER2 et l'inhibition de plusieurs récepteurs de la famille HER. Dans 25% des tumeurs surexprimant HER2, un processus protéolytique aboutit à un récepteur tronqué (p95-HER2), qui présente une activité tyrosine kinase augmentée.

#### ▶▶▶▶

### Lapatinib (Tyverb®)

Le lapatinib est un inhibiteur réversible de tyrosine kinase ciblant HER1 et HER2 et actuellement le seul enregistré après progression sous trastuzumab. Dans l'étude pivotale d'enregistrement, chez des patientes présentant une progression après un traitement par anthracyclines, taxanes et trastuzumab, l'association capécitabine - lapatinib est supérieure à la capécitabine seule en terme de réponse objective (27% à 48%) et de temps jusqu'à progression (5.6 mois à 8.2 mois) <sup>(4)</sup>. Un autre essai de phase III compare dans la même

situation le lapatinib monothérapie versus lapatinib-trastuzumab : la poursuite du trastuzumab s'accompagne non seulement d'une augmentation de la survie sans progression mais se traduit par une augmentation significative de la survie globale, traduisant l'intérêt potentiel d'un blocage complet du récepteur HER2

#### ▶▶▶▶

### Neratinib (HKI-272)

Le neratinib est un inhibiteur irréversible pan-HER (HER1, HER2 et HER4). Dans une large étude de phase II, un taux de réponse objective a été observé chez 51% des patientes qui n'avait pas reçu de trastuzumab antérieurement, et 26% chez les patientes pré-traitées par trastuzumab.

#### ▶▶▶▶

### Les nouveaux anticorps

Le pertuzumab (Omnitarg®) est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur un épitope différent de celui du trastuzumab, empêchant la dimérisation des récepteurs. Ainsi le pertuzumab bloque la faculté du récepteur HER2 de former des hétérodimères avec les autres membres de la famille HER, empêchant ainsi la transmission du signal. Les études précliniques ont montré une synergie entre le trastuzumab et le pertuzumab qui peut contourner le mécanisme de résistance du trastuzumab. Les résultats d'une étude de phase II suggèrent que l'association trastuzumab et pertuzumab entraîne un bénéfice clinique après progression sous trastuzumab

#### ▶▶▶▶

### Trastuzumab-DM1

Une des stratégies pour contourner la résistance au trastuzumab est d'augmenter l'activité de l'anticorps. Le trastuzumab-MCC-DM1 associe le trastuzumab à un agent cytotoxique la maytansine qui est libéré dans le cytoplasme, permettant une approche cytotoxique plus ciblée avec moins d'ef-

fets secondaires. Dans deux larges études de phase II, le T-DM1 a été administré à la dose de 3.6 mg/kg toutes les trois semaines chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 et progressant après traitement par trastuzumab. Les taux de réponse objective étaient de 32% et de 40%.

#### ▶▶▶▶

### Inhibiteurs de la transmission du signal

La perte d'activité de PTEN a été associée à la résistance au trastuzumab. Les kinases mTOR régulent PTEN et sont des médiateurs importants de la signalisation PI3K-AKT. Il existe à l'heure actuelle de nombreux agents ciblant cette voie : inhibiteurs de mTOR, de PI3 kinase en phase précoce.

D'autres approches sont également développées comme les anticorps anti-IGF-IR et les inhibiteurs de HSP90.

Le principal défi pour le futur sera de déterminer quel sous-groupe de population bénéficiera de telles stratégies.

## Les cancers du sein triple négatifs

Il n'existe pas à l'heure actuelle de référentiel de traitement spécifique des cancers du sein triple négatifs. Il existe un paradoxe : leur pronostic reste sombre malgré une chimiosensibilité initiale. Ceci est lié à leur biologie intrinsèque, l'apparition rapide de résistance et l'absence de thérapies ciblées.

Dans cette optique, des essais ciblant l'EGFR, c-kit ou Src sont en cours <sup>(2)</sup>.

Dans ce sous-groupe une approche prometteuse est représentée par les inhibiteurs de PARP (Poly ADP ribose polymérase 1), enzyme de réparation des cassures d'ADN. Dans les études précliniques, les inhibiteurs de PARP ont démontré une activité importante en association avec la chimiothérapie et dans certains cas permettent la réver-

sion de la résistance. Il existe un rationnel fort pour développer cette approche dans les cancers du sein triple négatif ou BRCA mutés, selon le concept de la létalité synthétique <sup>(6,7)</sup>.

L'iniparib (BSI-201) a été évalué en association avec le carboplatine et la gemcitabine dans les cancers du sein triple négatifs. Il existe une augmentation significative du taux de réponse objective, du bénéfice clinique, de la survie sans progression et de la survie globale avec l'association du PARP inhibiteur versus la chimiothérapie seule. L'olaparib, administré par voie orale en monothérapie, a été évalué dans les cancers du sein métastatique avec mutation confirmée BRCA1 ou BRCA2 après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie <sup>(6)</sup>. Le taux de réponse objective était de 41% à la dose de 400 mg deux fois par jour.

Il existe à l'heure actuelle de nombreux inhibiteurs de PARP en développement,

présentant des différences en terme de structures chimiques, sélectivité, voies et schémas d'administration. De nombreuses questions restent en suspens concernant leur tolérance en association avec les cytotoxiques, leurs cibles (BRCA1/2), leur mécanisme de résistance et le risque d'inhibition chronique de PARP dans les stades précoces.

## Conclusion

Dans le traitement des cancers du sein métastatiques, on a souvent opposé le concept chimiothérapie cytotoxique et thérapies moléculaires ciblées, en terme de ciblage optimal et de moindre toxicité. Cependant la frontière entre ces deux approches apparaît floue : certains agents cytotoxiques ont une cible définie, certaines thérapies dites ciblées ne présentent pas de cibles

définies, beaucoup de thérapies ciblées présentent une toxicité non négligeable et de nouvelles formulations de cytotoxiques présentent un meilleur profil de tolérance. Il est plus que probable que ces deux approches restent complémentaires dans l'arsenal thérapeutique. La difficulté de stratégie dite ciblée en situation métastatique est complexe du fait de l'hétérogénéité tumorale, non seulement au niveau des sous-groupes moléculaires mais également lors de la progression tumorale avec des altérations moléculaires différentes entre la tumeur primitive et la métastase. Beaucoup de molécules sont en développement mais il manque de biomarqueurs validés, décisionnels. Une meilleure compréhension des circuits de signalisation et des mécanismes de résistance devrait assurer une meilleure prise en charge. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Sotiriou C, Pusztai L. Gene expression signatures in breast cancer *NEJM* 2009; 360:790-800.
2. Di Cosimo S, Baselga J. Management of breast cancer with targeted agents: importance of heterogeneity. *Nat Rev Clin Oncol* 2010, vol 7: 139-147.
3. Koutras AK, Fountzilas G, Makatsoris T, et al Bevacizumab in the treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(1):75-82.
4. Ivy SP, Wick JY, Kaufman BM. An overview of small-molecule inhibitors of VEGFR signaling. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Oct;6(10):569-79.
5. Johnston SR. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Apr 1;16(7):1979-87.
6. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010 Jul 24;376(9737):235-44.
7. Stebbing J, Ellis P, Tutt A. PARP inhibitors in BRCA1-/BRCA2-associated and triple-negative breast cancers. *Future Oncol*. 2010 Apr;6(4):485-6.



# Vaccination contre le papillomavirus

## Mise à jour 2012

PIERRE LOULERGUE - CIC Vaccinologie Cochin Pasteur, Hôpital Cochin, Paris

La vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) repose sur deux vaccins qui ont obtenu leurs autorisations de mise sur le marché en 2006, le Gardasil<sup>®</sup>(1) (laboratoires Sanofi-Pasteur-MSD) et le Cervarix<sup>®</sup> (laboratoire GlaxoSmithKline). Tous les deux sont des vaccins originaux du point de vue de leur élaboration, à savoir l'obtention d'un vaccin recombinant préparé à partir de pseudo-particules virales de la protéine L1 (c'est-à-dire des particules ressemblant aux HPV mais sans acide nucléique, donc sans pouvoir infectant). Le Cervarix<sup>®</sup> présente également un adjuvant lipidique appelé AS04, constitué de MPL (3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A), adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, et dont le but est d'améliorer l'immunogénicité du vaccin.

Le Gardasil<sup>®</sup> est un vaccin quadrivalent, dirigé contre 4 sérotypes d'HPV : 6, 11, 16, 18 ; le Cervarix<sup>®</sup> est un vaccin bivalent, dirigé contre les souches 16 et 18. Leur indication est la prévention des néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN 2 et 3) et du cancer du col de l'utérus lié aux HPV 16 et 18, ce qui représente plus de deux tiers des cancers du col. Le Gardasil<sup>®</sup> a également une indication dans la prévention des condylomes acuminés, très fréquemment liés aux sérotypes 6 et 11.

Ce moyen de prévention vient compléter, et ne se substitue pas, à la prévention par le frottis cervico-vaginal telle que définie par les recommandations de l'Anaes : un frottis tous les 3 ans à partir de l'âge de 25 ans, après 2 frottis normaux à un an d'intervalle. Le vaccin anti-HPV est indiqué chez les jeunes filles de 14

ans, avec un rattrapage entre 15 et 23 ans chez les jeunes filles ou jeunes femmes qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans la première année de leur vie sexuelle.

Dans un avis du 14 décembre 2007, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) recommandait préférentiellement l'utilisation du Gardasil<sup>®</sup> par rapport au Cervarix<sup>®</sup> dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV. Cette préférence était justifiée comme suit :

- absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),
- absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus),
- efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18,
- insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04.

Depuis 2011, le calendrier vaccinal<sup>(2)</sup> a abrogé cette recommandation préférentielle (suite à l'avis du 17 décembre 2010 du HCSP). Ceci fait suite à la publication de nouvelles données sur l'efficacité du Cervarix<sup>®</sup> dans les lésions CIN2 ou plus liées aux sérotypes 16 et 18 :

- l'efficacité vaccinale en per protocole sur les lésions de type CIN2 ou plus liées au génotype 18 est de 86,7% (IC95%1 de 39,7% à 98,7%)<sup>(3)</sup>,
- il existe une protection croisée avec une efficacité statistiquement signifi-

cative contre certains HPV oncogènes différents des HPV 16 et 18, notamment l'HPV 31 (impliqué dans des lésions CIN2/3 ou des adénocarcinomes in situ),

- le taux d'anticorps persistant à long terme est supérieur après vaccination avec le Cervarix<sup>®</sup>. Il n'y a toutefois pas de corrélation établie avec une meilleure durée de protection clinique,
- la tolérance de l'adjuvant AS04 (contenu dans le Cervarix<sup>®</sup>) est satisfaisante, notamment l'absence d'induction de maladie auto-immune. Seuls les effets indésirables attendus bénins et transitoires (douleur, rougeur locales, arthralgies) sont rapportés.

**Néanmoins, les deux vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination débutée avec un vaccin doit se poursuivre avec le même.**

Les schémas vaccinaux sont :

- Pour le Gardasil<sup>®</sup>, trois injections administrées à 0, 2 et 6 mois (respectant un intervalle de deux mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle de quatre mois entre la deuxième et la troisième injection),
- Pour le Cervarix<sup>®</sup>, trois injections administrées à 0, 1 et 6 mois (respectant un intervalle de 1 mois après la première injection et de 5 mois après la deuxième injection). ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Savoir prescrire le Gardasil. P. Loulergue. *Réflexions en Médecine Oncologique* 2007;4 (20) : 21-22
2. Calendrier vaccinal 2011. Disponible sur le site [www.invs.sante.fr/beh/2011/10\\_11/beh\\_10\\_11\\_2011.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf)
3. European Public Assessment - Cervarix European Medicines Agency (EMA). Disponible sur le site [http://www.pema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000721/WC500098066.pdf](http://www.pema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500098066.pdf)

# Prédisposition génétique au cancer du côlon et mécanismes biomoléculaires : quand envoyer le patient en consultation d'oncogénétique ?

NICOLAS VEYRIE - Service de chirurgie générale et digestive, Hôtel-Dieu, Université Paris Descartes, APHP, Unité INSERM U872, Eq. 7, Centre de recherche des Cordeliers, UPMC, Paris

## résumé

Quatre vingt cinq pourcents des cancers colorectaux sont « sporadiques » avec près de 15% de formes « familiales » dont les formes génétiques : le syndrome de Lynch, et les polyposes (PAF, Peutz-Jeghers, polypose juvénile et polypose atténuée par mutations bialléliques de *MYH*).

La récente compréhension des mécanismes génétiques moléculaires de ces syndromes génétiques permet de considérer actuellement le cancer colorectal comme une maladie génétique. Leur prise en charge est axée sur le dépistage et la prévention, faisant intervenir plusieurs spécialités dont la plus récente : l'oncogénétique clinique. Ces consultations ont pour objectif de confirmer ou infirmer l'existence d'un risque plus élevé dans une branche de la famille lié à des syndromes de prédisposition au cancer. Elles permettent de proposer un dépistage adapté au risque, et le cas échéant de proposer une recherche de mutation sur le ou les gènes incriminés. Devant le nombre croissant de patients, le nombre restreint d'onco-généticiens, le temps et le coût nécessaire à ces investigations, il apparaît indispensable pour les cliniciens tels que gastro-entérologues, chirurgiens, gynécologues d'être formés à la reconnaissance de ces syndromes.

## mots-clés

Cancer colorectal,  
Syndrome de Lynch,  
Polypose adénomateuse familiale,  
Polypose atténuée,  
Oncogénétique

## Introduction

Le cancer colorectal (CCR) représente actuellement plus de 36000 nouveaux cas par an en France, et a bénéficié ces dernières années des progrès de la recherche et de la compréhension des différents mécanismes à son origine. En effet, près de 85% des CCR sont dits sporadiques avec un peu plus de 15% de CCR dits « familiaux » dont les formes génétiques : 3-5% de syndrome de Lynch (SL), et moins de 1% de polyposes (PAF, Peutz-Jeghers, polypose juvénile et polypose atténuée par mutations bialléliques de *MYH*).

Parmi ces dernières causes de CRC, la compréhension des mécanismes génétiques moléculaires à l'origine des dysfonctionnement de la machinerie cellulaire amenant la cellule à devenir cancéreuse, sont actuellement parfaitement établis, permettant de considérer le CCR comme une maladie génétique. Leur prise en charge est donc de plus en plus axée sur le dépistage et la prévention, faisant intervenir plusieurs spécialités dont la plus récente : l'oncogénétique clinique.

Ces consultations d'oncogénétique existent depuis 1991 et ont pour objectif de répondre aux demandes des familles à risque de cancer ainsi qu'à leurs médecins en confirmant ou infirmant l'existence d'un risque plus élevé dans une branche de la famille lié à des syndromes de prédisposition au CCR. Elles permettent également de proposer un dépistage

adapté au risque, et le cas échéant de proposer une recherche de mutation sur le ou les gènes incriminés. Enfin, la consultation d'oncogénétique permet un suivi et une prise en charge psychologique adaptée.

Il a donc été nécessaire de développer des programmes spécifiques de surveillance et de dépistage des familles à risque. Devant le nombre croissant de patients susceptibles de rentrer dans de tels programmes, le nombre restreint d'onco-généticiens, le temps et le coût nécessaire à ces investigations, il apparaît indispensable pour les cliniciens tels que gastro-entérologues, chirurgiens, gynécologues d'être formés à la reconnaissance de ces syndromes. Les patients suspects ou caractéristiques d'un syndrome génétique doivent donc être adressés à bon escient en consultation d'oncogénétique avec une prise en charge d'un point de vue, diagnostic, préventif (dépistage familial le cas échéant) voire thérapeutique adaptée au risque estimé du patient index et de ses apparentés.

Nous n'aborderons ici que les syndromes majeurs de prédisposition au CCR : la polypose adénomateuse familiale autosomique dominante à pénétrance complète (PAF), le syndrome de Lynch maladie autosomique dominante à pénétrance variable et les polyposes atténuées dont la polypose atténuée secondaire à une maladie autosomique récessive liée à une mutation bialléliques du gène *MYH*.

## Syndrome de Lynch

Initialement décrit en 1966 par Henry Lynch sous deux formes (Lynch I pour les cancers colorectaux familiaux et Lynch II associant des tumeurs extra-coliques), le Syndrome de Lynch (SL) (anciennement HNPCC à partir de 1997 pour *Human Non Polyposis Colorectal Cancer* jusqu'à récemment) est le syndrome génétique à transmission autosomique dominante à l'origine de cancers le plus fréquent avec une pénétrance incomplète estimée de 60% à 90%. Il prédispose au CCR avec un risque relatif de 17, fréquemment sous forme de lésions synchrones et/ou métachrones, ainsi qu'à des tumeurs extra-coliques, et représente 3% à 5% de l'ensemble des CCR.

Les CCR secondaires à un syndrome de Lynch n'ont pas de phénotype spécifique par rapport aux CCR sporadiques même si certaines caractéristiques sont évocatrices : caractère familial, âge de survenu du CCR (âge moyen de 44 ans), localisation préférentielle au côlon droit, atteintes multifocales synchrones ou métachrones, association à des cancers non colorectaux de la sphère du SL, caractéristiques anatomopathologiques (tumeur avec infiltration lymphocytaire, réaction inflammatoire de type maladie de Crohn, différenciation mucineuse ou cellules en « bague à chaton », aspect de croissance médullaire, faible différenciation tumorale, stroma réaction lymphoïde, perte d'expression immunohistochimique d'une protéine du système MMR).

Le cancer non colorectal le plus fréquent est celui de l'endomètre (site extra-colique le plus fréquent avec un risque de cancer de l'endomètre important voir supérieur au delà de 60 ans, à celui du CCR chez la femme), suivi par les cancers de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle, du tractus hépatobiliaire, et du haut appareil urinaire. De plus, une prévalence supérieure de cancers du

pancréas, sein, cerveau et du système hématopoïétique a été rapportée.

Même si aucun critère clinique ou familial isolé ne permet de porter le diagnostic de façon certaine, celui-ci peut être posé devant la convergence des critères d'Amsterdam II (critères d'Amsterdam publiés en 1990 et revus en 1999 en prenant en compte les tumeurs extra-coliques, voir **Tableau 1**). Cependant l'identification des familles à risque par ces seuls critères reste insuffisante avec le risque d'ignorer un grand nombre d'authentiques SL ne présentant pas

tous ces critères (statut MSI+ dans 44 à 100% des patients présentant les critères d'Amsterdam I ou II).

En 2004 ont été révisés les critères de Bethesda (**Tableau 2**) associant des critères cliniques et anatomopathologiques afin de sélectionner 15 à 20% des patients ayant une probabilité plus élevée de présenter un statut MSI significatif, permettant de limiter le nombre d'indications à réaliser un test d'instabilité des microsatellites. La sélection des patients par les critères de Bethesda suivie par la confirmation biologique du

Nécessité d'au moins 3 apparentés ayant un cancer du spectre du syndrome de Lynch \*

Au moins un des cas apparenté du 1<sup>o</sup> degré des deux autres

Au moins deux générations successives doivent être affectées

Au moins un des cas diagnostiqué avant 50 ans

Diagnostic de polyposse adénomateuse familiale exclu pour les cas de CRC

Confirmation des cancers par examen anatomopathologique

\* CCR, estomac, pancréas, grêle, voies hépato-biliaires, endomètre, ovaires, de l'uretère ou bassins, système nerveux central, adénome ou carcinome des glandes sébacées

**Tableau 1 : Critères revus d'Amsterdam II (adapté de Vasen et coll. 1)**

Au moins un des cas de cancer diagnostiqué avant 50 ans

Patient avec 2 cancers indépendamment de l'âge, synchrones ou métachrones, appartenant au spectre élargi du syndrome de Lynch\*

Patient avec un CCR avant 60 ans et un examen histologique évoquant une instabilité microsatellitaire\*\*

Patient avec un CCR avec au moins un apparenté du 1<sup>o</sup> degré avec un cancer du spectre élargi du syndrome de Lynch\*, dont un des cas diagnostiqué avant 50 ans

Patient avec un CCR ayant au moins 2 apparentés du 1<sup>o</sup> ou 2<sup>o</sup> degré avec un cancer du spectre élargi du syndrome de Lynch\* sans limitation d'âge

\* CCR, estomac, pancréas, grêle, voies hépato-biliaires, endomètre, ovaires, de l'uretère ou bassins, système nerveux central, adénome ou carcinome des glandes sébacées.

\*\* tumeur avec infiltration lymphocytaire, réaction inflammatoire type Crohn, différenciation mucineuse ou cellules en « bague à chaton », aspect de croissance médullaire.

**Tableau 2 : Critères revus de Bethesda (adapté d'Umar et coll.2)**

statut MSI tumoral représente actuellement la stratégie la plus économique pour dépister les syndromes de Lynch.

### ■ Mécanismes moléculaires et génétiques

Durant la phase de synthèse du cycle cellulaire, le génome est copié en deux brins d'ADN semblables permettant ultérieurement la division en deux cellules identiques. La phase de duplication de l'ADN est critique avec des erreurs pouvant survenir durant cette séquence. Ces erreurs de duplication sont normalement réparées par le système de réparation de l'ADN (MMR pour *Mismatch Repair*) normalement présent dans chaque cellule. Quand la réparation est impossible d'autres mécanismes entrent en jeu amenant les cellules mutantes à rentrer en apoptose. Si ces cellules échappent à ces mécanismes elles continuent à se dupliquer avec leurs mutations pouvant toucher des régions codantes ou non codantes des séquences d'ADN. Ces mutations peuvent survenir durant la mitose (mutations somatiques ne touchant qu'une partie des cellules d'un individu) ou durant la méiose (mutations de novo pouvant être transmises de génération en génération).

Le SL est due à une mutation des gènes codant pour le MMR (principalement hMLH1, hMSH2, hMSH6 pour *human Mut L* et *Mut S Homolog* ; et PMS2 pour *human postmeiotic segregation 2*) localisés respectivement: hMLH1 sur Kr 3p21, hMSH2 sur Kr 2p16, hPMS1 et hPMS2 sur Kr 2q31 et 7q11, hMSH6 sur Kr 2p16. Les mutations de hMSH2 et hMSH1 représentent plus de 95% des mutations retrouvées dans les familles porteuses du SL.

L'hétérozygotie pour une mutation explique la susceptibilité au cancer, et une mutation sur le second allèle induit une inactivation du système RER.

L'instabilité microsatellite est caractérisée par l'expansion ou la contraction de courtes séquences répétées d'ADN secondairement à l'insertion ou délétion d'unités répétées. Ainsi lorsqu'une

mutation d'un gène du MMR survient, les cellules perdent leur capacité à réparer les erreurs de réplication de l'ADN entraînant l'accumulation de séquences simples et répétitives des microsatellites d'ADN dans le génome. Cette instabilité appelée "*replication error*" (RER) ou "instabilité microsatellitaire" indique donc indirectement une anomalie des gènes du MMR secondaire à une mutation somatique ou germinale. Ce phénomène est retrouvé dans 90% des syndromes de Lynch, contrairement aux CRC sporadiques (phénomènes épigénétiques par méthylation de l'ADN) ou il n'est mis en évidence que dans 15% à 20% des cas. Trois catégories de statuts MSI sont déterminées à partir d'un panel de cinq marqueurs :

MSI-high (instabilité de deux marqueurs ou plus), MSI-low (instabilité d'un seul marqueur) et MS-stable (pas d'instabilité).

### ■ Analyse génétique

Il est nécessaire de réaliser un test sur la pièce tumorale du cas index afin d'identifier la mutation, avant de réaliser un test de dépistage pour tout autre membre et de rendre les tests interprétables et plus précis. Une consultation d'oncogénétique doit impérativement avoir lieu avant ces tests qui ne peuvent en France être prescrits que par les onco-généticiens. Les tests pour les cancers liés au SL analysent l'ADN des apparentés à partir d'une prise de sang dans le but de détecter les altérations diagnostiquées à partir de la tumeur du cas index. Ceci peut être réalisé en examinant directement l'ADN (analyse de séquence et analyse de délétion/duplication, ou analyse des marqueurs cohérités d'un gène pathogène par *linkage testing*). Un test génétique positif chez un individu symptomatique est considéré comme "diagnostic" et confirme l'anomalie génétique.

De plus, les tests génétiques "prédictifs" permettent d'estimer le risque d'un patient asymptomatique membre d'une

famille porteuse d'un syndrome génétique identifié.

Les mutations au niveau du MMR amènent généralement à l'absence de synthèse des protéines correspondant à ces gènes. Les techniques d'immunohistochimie (IHC) sont ainsi utilisées pour mettre en évidence une sous-expression de ces protéines au niveau des tumeurs des patients atteints de SL. Ceux-ci présenteront une sous-expression des protéines du MMR mettant en évidence de façon indirecte une anomalie au niveau du MMR.

Ces techniques d'IHC ont pour avantage par rapport aux autres examens (en particulier l'identification du statut MSI) d'être de réalisation beaucoup plus simple, rapide et moins coûteuses, avec cependant l'inconvénient de dépendre de la qualité de la préparation des tissus et de l'interprétation du test parfois difficile.

### ■ Polypose Adénomateuse Familiale autosomique dominante (APC)

Les mutations germinales sont responsables de la PAF, maladie autosomique dominante avec une pénétrance quasi-complète de 90% (50% de transmission de la maladie et atteinte dans 90% des cas) ayant une incidence de 1/8000 et représentant 1% des CCR totaux. Par ailleurs, il existe 25% de mutations de novo (dans les spermatozoïde ou ovocytes), expliquant que l'absence de mutation chez le père ou la mère ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

La PAF se présente sous la forme d'adénomes colorectaux apparaissant en général vers 12-13 ans en nombre supérieur à 100, souvent atteignant le millier dans sa forme classique. 50% des PAF développent des adénomes vers 15 ans, 95% à 35 ans avec un âge de survenue des cancers située après 18 ans autour de 40 ans.



Les différentes localisations digestives peuvent toucher le côlon et rectum, l'estomac (90% développent des polypes des glandes fundiques), la papille duodénale (polypes surtout dans D2 et D3), l'intestin grêle.

D'autres manifestations extra-digestives peuvent se manifester au niveau de la thyroïde, cutané (kystes sébacés ou épidermoïdes, fibromes), ou donner des angiofibromes nasopharyngés, ou une hypertrophie congénitale de l'épithélium rétinien (CHRPE).

Certaines anomalies peuvent ainsi former des syndromes tels que le syndrome de Gardner associant tumeurs desmoïdes, kystes épidermoïdes, fibromatose, et ostéomes.

Enfin d'autres atteintes cancéreuses extra-colorectales peuvent être associées : adénocarcinome mucineux du pancréas, hépatoblastome, ou tumeurs cérébrales (Syndrome de Turcot).

### ■ Mécanismes moléculaires et génétiques

Des mutations somatiques d'APC sont retrouvées dans 80% des cas de CCR et plus de 700 mutations ont été décrites à ce jour dont la plupart donnent une protéine tronquée non fonctionnelle. En effet, le gène APC (pour *adenomatous polyposis coli*) qui est un gène suppresseur de tumeur, code pour une large protéine multidomaine jouant un rôle important dans la voie de signalisation Wnt et l'adhésion intracellulaire. La voie Wnt permet d'influencer sur la stabilité d'un complexe  $\beta$ -caténine-conductine-GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3). En cas d'activation de la voie Wnt ou d'absence de la protéine APC, la  $\beta$ -caténine n'est plus dégradée dans le cytoplasme et pénètre dans le noyau où elle active certains gènes tels que c-myc lui-même activant l'expression d'un proto-oncogène, la polyamine ornithine décarboxylase. D'autres nombreux gènes régulant et certaines propriétés cellulaires (dont la prolifération cellulaire) sont touchés amenant *in fine* à la formation de cellules néoplasiques.

### ■ Analyse génétique

Différents tests existent pour porter le diagnostic de PAF ainsi que la caractérisation précise du type de mutation sur APC. On peut donc réaliser un séquençage complet du gène APC ou des combinaisons d'électrophorèses sur gel de conformation (recherche de polymorphismes), des tests de recherche de protéine tronquée, ou des analyses de lien (*linkage analysis*). Actuellement la méthode la plus utilisée est le séquençage du gène APC. Malheureusement les ARN messagers du gène APC sont grands et rendent cette dernière méthode d'identification longue, difficile et coûteuse avec un rendement de 70%. Ainsi pour 20% à 30% des patients, d'autres tests seront nécessaires pour mettre en évidence la mutation.

## Polypes atténués

La polypose atténuée a été décrite la première fois en 2003 avec des définitions hétérogènes portant essentiellement sur le nombre de polypes, dont le nombre varie en fonction de la méthode d'évaluation, du type de mutation et des facteurs individuels. Il s'avère nécessaire en pratique d'adopter des critères parfois complexes pour porter la décision de recherche de mutation du gène APC chez des patients dans une situation proche d'une PAF. Il existe différents types de polyposes atténuées avec différents mécanismes moléculaires responsables de celles-ci : polyposes atténuées secondaires à une mutation classique d'APC, des polyposes « très atténuées » liées à une mutation « faux-sens » d'APC (mutations I1307K et E1317Q) et enfin des polyposes liées à une mutation bi-allélique de MYH.

En fait, actuellement on considère que la PAF est un continuum de formes de polyposes plus ou moins sévères allant des formes profuses et très agressives (PAF « classique ») à des formes très

atténuées voire sans adénomes (mutations très distales d'APC) en passant par des formes intermédiaires (mutations proximales d'APC ou mutations bi-alléliques de MYH).

Ainsi, le consensus sur le dépistage du cancer colorectal chez les sujets à risque, en 2004, a repris cette entité, en proposant des recommandations spécifiques moins lourdes que ce qui est proposé dans les polyposes adénomateuses familiales (PAF) classiques.

Cependant, la grande variabilité inter-individuelle du nombre de lésions est peut-être un obstacle à une surveillance allégée, le but de cette prise en charge étant, pour chaque individu, de limiter au maximum le risque de dégénérescence, en particulier en terme de CCR.

### > Polyposes atténuées secondaires à une mutation d'APC

La définition de ces polyposes est essentiellement génétique avec une mutation dans trois régions d'APC. Lorsque la mutation touche une de ces trois régions, le phénotype colique est variable dans la famille, d'un individu à l'autre. Les hypothèses seraient une atteinte de la stabilité de la protéine APC qui serait parfois anormale ou normale en cas de mutation distale du gène (peu d'anomalies protéiques avec une fonction conservée).

### > Polyposes « très atténuées » liées à une mutation « faux-sens » d'APC

Les mutations « faux-sens » ne bloquent pas la synthèse protéique mais agissent en modifiant la fonctionnalité de celles-ci. Deux mutations princeps ont été mises en évidence :

- mutation I1307K touchant spécifiquement 6% à 10% des personnes d'origine juive Ashkénaze avec un risque très différent de celui des patients touchés par une mutation d'un gène majeur de prédisposition
- mutation E1317Q représentant 2% à 4% des polyposes coliques multiples (3 à 99 adénomes) avec un tableau souvent de polypose colique modérée mais pouvant être beaucoup plus important.



## L'IGR au 48<sup>ème</sup> Congrès de l'ASCO

JACQUES HALIMI - Paris

La prochaine édition de *Réflexions en Médecine Oncologique* rapportera en détail, comme chaque année, l'ASCO 2012 perçue par l'IGR. Nous avons souhaité dès cette édition présenter **les travaux menés par le Département de Médecine Oncologique de l'IGR**. Ils sont nombreux et riches, ce qu'attestent les 14 présentations orales, les 19 posters-discussions et les 30 posters.

Voici les synthèses de 7 présentations orales de cancers chez l'adulte.

### • Mélanome

> **Une étude de phase III comparant une nouvelle thérapie ciblée au traitement standard dans le mélanome métastatique avancé ...**

**Le Dr Caroline Robert** (Chef du Service de Dermatologie de l'IGR), a présenté une étude randomisée de phase III, METRIC, comparant l'efficacité d'une thérapie ciblée, inhibiteur sélectif de MEK, le trametinib, aux traitements de chimiothérapie actuels, chez des patients atteints de mélanome avancé ou métastatique, porteurs d'une mutation de BRAF.

### • Cancer du rein

> **Une étude basée sur la préférence et la qualité de vie des patients concernant le choix du médicament...**

**Le Dr Bernard Escudier** (oncologue, spécialiste du rein et de l'immunothérapie), a présenté une étude qui s'est intéressée à la préférence des patients, en termes de qualité de vie, entre deux traitements du cancer du rein métastatique : une approche peu commune.

### • Cancer de la prostate

> **Une étude de phase III testant l'abiraterone en première ligne de traitements ...**

**Le Pr Karim Fizazi** (oncologue spécialiste du cancer de la prostate et Chef du Département de Médecine Oncologique à l'IGR), est coordinateur en France d'une vaste étude internationale de phase III randomisée, COU-AA-302, comparant le bénéfice de l'abiraterone associé à la prednisone versus placebo et prednisone, en première ligne de traitement, chez

des patients atteints de cancer de la prostate métastatique et résistant à l'hormonothérapie conventionnelle.

### • Thérapie ciblée

> **Une étude de phase I pour évaluer une nouvelle thérapie ciblée...**

**Le Pr Jean-Charles Soria** (cancérologue et Chef du Service des Innovations Thérapeutiques Précoces (SITEP), a présenté une étude de phase I sur une nouvelle thérapie ciblée, inhibiteur spécifique de FAK, chez des patients atteints de tumeurs solides avancées. FAK est connu comme marqueur de mauvais pronostic et joue un rôle dans la dissémination du cancer et le processus métastatique. Cette étude de phase I vise à déterminer la dose maximum tolérée, le devenir de la molécule dans l'organisme et l'activité clinique.

L'étude conclut que cet inhibiteur de FAK est bien toléré, avec des preuves d'efficacité clinique.

### • Cancer du côlon

> **Une étude pour confirmer ou infirmer le bénéfice d'une résection du cancer primitif chez des patients présentant des métastases non-opérables de cancer du côlon...**

**Matthieu Faron** (biostatisticien à l'IGR), a présenté une analyse des données de 4 études (1.155 patients) pour estimer l'effet d'une résection de la tumeur colique primitive chez des patients porteurs de métastases non-opérables. Cette résection faisait débat au sein de la communauté médicale et scientifique.

L'étude confirme l'intérêt, pour la survie des patients, de la résection de la tumeur primitive.

### • Lymphome hodgkinien

> **Une étude de phase III comparant 2 traitements chez des patients atteints de lymphome hodgkinien de haut risque...**

**Le Pr Patrice Carde** (cancérologue en hématologie à l'IGR), a présenté les premiers résultats de l'étude de l'intergroupe de l'EORTC, de phase III randomisée, comparant deux traitements : ABVD (chimiothérapie standard) versus

BEACOPP (chimiothérapie intensifiée), chez 550 patients atteints de lymphome hodgkinien de haut risque.

L'étude conclut que la survie sans effets indésirables (objectif principal de l'étude) est équivalente dans les deux bras de traitement et la survie globale n'est pas améliorée avec BEACOPP. D'autres considérations (faisabilité, coûts, fertilité) pourront aider à orienter médecins et patients vers l'un ou l'autre de ces traitements.

### • Cancers ORL – Tête et Cou

> **Une étude de phase II pour évaluer l'efficacité d'un traitement en première ligne chez des patients atteints de carcinome épidermoïde en rechute et/ou métastatique de la tête et du cou ...**

**Le Pr Joël Guigay** (cancérologue spécialiste des cancers ORL), a présenté les résultats définitifs de l'étude de phase II de l'essai GORTEC 2008-03, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un nouveau traitement de chimiothérapie associant cetuximab, docétaxel et cisplatine (TPEx) comme première ligne de traitement chez 54 patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute et/ou métastatique.

L'étude conclut que le traitement TPEx est efficace et pourrait être une alternative potentielle au traitement standard actuel, PFEx.

### A propos de l'Institut de cancérologie Gustave Roussy

L'Institut de cancérologie Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe est un établissement de santé privé d'intérêt collectif (ESPIC), habilité à recevoir des dons et legs. Il constitue un pôle d'expertise global contre le cancer entièrement dédié aux patients. Il réunit sur un même site près de 2 700 professionnels dont les missions sont le soin, la recherche et l'enseignement. L'IGR en chiffres : 353 lits et 88 places d'hôpital de jour, 218 médecins statutaires, 886 soignants, 193 500 consultations et 46 000 patients suivis par an, 27 équipes de recherche, 305 chercheurs, 2 800 étudiants, chercheurs et médecins formés par an.

Site Internet : [www.igr.fr](http://www.igr.fr)

## Immuno-oncologie : traitements futurs et utilisations actuelles

Rapporteurs du symposium\* : S. ANTOUN, M. DI PALMA - Service des Urgences, Institut Gustave Roussy

### Immuno- Oncologie dans le traitement du mélanome Derniers résultats de l'ipilimumab (YERVOY®)

L'incidence du mélanome a plus que doublé en Europe ces 30 dernières années ; 68 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. L'incidence en Europe du Nord est plus fréquente que celle en Europe du Sud (Scandinavie incidence > à celle des pays méditerranéens). La médiane de l'âge lors du diagnostic est de 57 ans et celle au moment du décès de 67 ans.

Le mélanome peut être traité efficacement s'il est découvert à un stade précoce et s'il peut bénéficier d'un traitement chirurgical, mais le traitement devient excessivement difficile dans les formes métastatiques. Le pronostic du mélanome stade III non résectable et stade IV était très sombre. Le mélanome métastatique (mM) est une des formes les plus agressives des pathologies cancéreuses avec plus de 75% des patients qui décèdent dans l'année du diagnostic. A 3 ans la survie du mélanome métastatique était de 10%. Avant les nouvelles thérapies immunologiques, la moyenne de survie du mélanome stade IV était de 6 à 9 mois.

Le mélanome est un des cancers qui développe le plus de métastases. L'envahissement ganglionnaire est fréquent (70-75%). Les métastases peuvent atteindre le tissu adipeux et le muscle (65-75%), les poumons et le médiastin (70-87%), le foie et la vésicule biliaire (54-77%) ainsi que le cerveau (36-54%). C'est la troisième cause de métastases cérébrale après le cancer du poumon et le cancer du sein. La survie médiane en présence de métastases cérébrales est de un mois sans aucun traitement et deux mois en cas de corticothérapie. Le mélanome représente

4% des cancers de la peau mais il est responsable de 80% des décès liés aux cancers cutanés.

Jusqu'à ce jour il n'existait pas de recommandations de prise en charge des mélanomes métastatiques et devant l'inefficacité des traitements, les recommandations étaient d'inclure les patients dans des essais thérapeutiques. L'immunothérapie a montré son efficacité dans les mM et très probablement va entraîner une modification des recommandations de prise en charge.

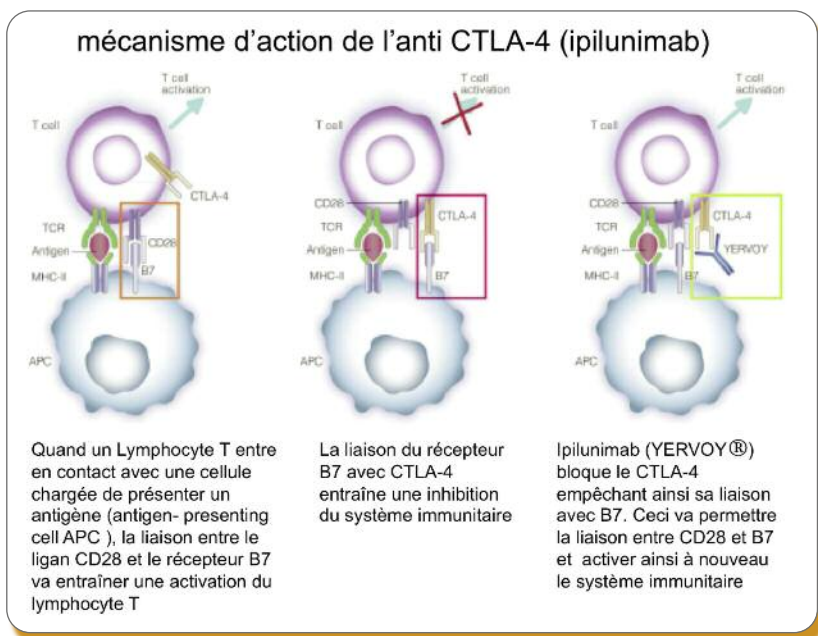


Figure 1

\* Symposium BMS  
ASCO 2012 - Chicago



L'immunothérapie représente une innovation thérapeutique très intéressante dans le traitement du mélanome. Le mécanisme d'action est différent des molécules qui agissent sur une signalisation intra cellulaire bien particulière ou bien sur des modifications génétiques. C'est par son action sur le système immunitaire qu'elle exerce son activité anti-cancéreuse.

Le système immunitaire comporte différents types de cellules, elles coopèrent ensemble pour éliminer les agents pathogènes ainsi que les cellules tumorales. Cette coopération utilise différentes molécules de signalisation ainsi qu'un système complexe de récepteurs cellulaires. L'activation des cellules T nécessite un intermédiaire l'APC (Antigène Presenting Cell) dont le rôle est de présenter l'Antigène aux lymphocytes T pour que celles-ci puissent le reconnaître. Cette activation des lymphocytes T est régulée par différentes molécules et récepteurs qui sont le sujet d'intenses recherches en immunoncologie. L'ipilunimab est le premier anticorps humain qui va se fixer sélectivement sur un de ces récepteurs (CTLA-4) régulateurs de l'activité des lymphocytes T. Il agit donc sur le système immunitaire et n'a pas d'action directe sur la tumeur. Il va se lier au récepteur CTLA-4 et lever l'inhibition de la réponse immunitaire des lymphocytes T, induite par la cellule cancéreuse (*Figure 1*). L'ipilunimab va maintenir l'activité des lymphocytes T et cela indépendamment du profil génétique

Les conséquences cliniques sont différentes des chimiothérapies plus « classiques » étant donné que la réponse immunologique peut être décalée par rapport à l'initiation du traitement. On peut même observer au début du traitement une aggravation des lésions cliniques liée à l'augmentation de la réaction cytokinique inflammatoire. Les effets secondaires sont eux aussi différents des chimiothérapies cytotoxiques

L'ipilunimab est le premier et seul traitement qui a montré son efficacité dans le traitement du mélanome métastatique. La survie à 1 et 2 ans est pratiquement doublée. Le bénéfice observé sur la survie est indépendant de l'âge, du sexe, du stade évolutif, des taux de LDH ou bien encore du statut BRAF. Les effets secondaires observés sont liés à la réaction inflammatoire et sont pris en charge par l'adoption de procédures, la corticothérapie, l'arrêt du traitement ou bien par des immunosuppresseurs en cas de formes sévères. Les patients doivent être informés du risque de survenue de ces événements aigus et le clinicien en charge de ces patients doit appliquer rigoureusement les procédures. Ces toxicités immuno-induites sont très diverses : entérocrites, hépatites, toxicité cutanée, neuropathies, perturbations thyroïdiennes.

Etude randomisée Ipilunimab vs vaccin vs Ipilunimab + vaccin.

Cette étude a analysé 676 patients en évolution métastatique de mélanome. La médiane de survie des patients dans le groupe ipilunimab est de 10,1 mois comparée à 6,4 mois dans le groupe vaccin ( $p=0,003$ ). Il n'y a aucune différence entre ipilunimab seul comparé à Ipilunimab + vaccin. La survie à 1 et 2 ans est respectivement dans le groupe Ipilunimab de 46% et 24% comparée au groupe vaccin seul où elle est respectivement à 1 et 2 ans de 25% et 14%. Certains patients ont une survie prolongée à 3 et 4 ans en faveur d'une efficacité à long terme du traitement. Les toxicités grade 3 et 4 ont été observées plus fréquemment dans le groupe ipilunimab (10% à 15%) que dans le groupe vaccin (3%). La diarrhée, relevée dans 27% à 31% des cas a été la complication la plus fréquemment déclarée.

Une autre étude de phase III comparant Ipilunimab à l'association de l'Ipilunimab et de la dacarbazine confirme le bénéfice sur la survie de l'ipilunimab. Cette

étude a inclus 502 patients suivis pour un mélanome métastatique sans traitement préalable. On note une diminution du risque de décès de 23% avec l'ipilunimab associé à la dacarbazine par rapport à la dacarbazine seul. On note parallèlement une augmentation de la médiane de survie avec l'association Ipilunimab et dacarbazine vs dacarbazine seul respectivement de 11,2 mois et 9,1 mois. La survie dans le groupe Ipilunimab + dacarbazine comparée à la survie dans le groupe dacarbazine était respectivement à un an de 47,3% vs 36,3% ; à 2 ans de 28,5% vs 17,9% et à 3 ans de 20,8% vs 12,2%. L'association avec la dacarbazine n'apporte aucun bénéfice supplémentaire à l'ipilunimab. Les effets secondaires les plus souvent observés étaient liés à la réaction immunologique : hépatite, rash cutané, prurit, diarrhée, nausées et fatigue.

L'ipilunimab a été utilisé en Europe depuis 2011. Ce suivi permet certaines conclusions de long terme. L'ipilunimab double la survie à 1 et 2 ans. Certains patients ont des survies prolongées à 3 et 4 ans. L'activité de l'ipilunimab est indépendante du sexe, des mutations génétiques, de l'âge, du taux de LDH, du statut HLA ainsi que du statut BRAF.

Un suivi à long terme a été possible pour 177 patients. Dans les trois études analysées, la réponse est considérée comme complète pour 6%, 7% et 17% des patients. La réponse partielle pourrait correspondre à un volume tumoral résiduel mais à une masse tumorale « non active ».

A l'ASCO 2012, 27 abstracts ont été présentés sur l'ipilunimab avec trois orientations : l'analyse des résultats en dehors des études cliniques, la recherche de bio marqueurs prédictifs de survenue d'effets secondaires ainsi que l'analyse de combinaisons de molécules. Le développement futur de l'ipilunimab va prendre différents axes :

- Association avec un inhibiteur BRAF
- Association avec anti PD1
- Indication dans d'autres localisations métastatiques du mélanome : cérébrale, oculaire
- Elargir les indications à d'autres tumeurs : prostate, poumon

#### Conclusion sur l'ipilimumab :

- La survie à 1 et 2 ans est presque doublée
- Il existe une survie prolongée à 3 et 4 ans
- Efficacité sur les métastases cérébrales
- Présence d'effets secondaires immuno-induits

### Autres molécules intéressantes en immuno-oncologie

Différentes molécules de mécanisme d'action immunologique sont en développement. Certaines sont à un stade avancé anti PD 1, anti PD L1, et Elotuzumab (anti-corps anti-récepteurs CSI alors que pour d'autres le développement est à son début : anti CD137, Interleukine 21, anti KIR.

Parmi les différents mécanismes qui inhibent la réponse immunitaire, deux protéines qui ont une relation de type récepteur-ligand ont été individualisées. Une est présente sur les lymphocytes T (PD-1) et l'autre est présente sur les cellules tumorales ou bien sur les cellules chargées de présenter l'antigène (PD-L1). Un anticorps dirigé contre l'une ou l'autre de ces protéines va lever l'inhibition et entraîner une réactivation du système immunitaire avec comme conséquence une stimulation de l'activité anti tumorale.

Une étude de phase I menée avec un anti PD-1 a analysé 296 patients ayant un mélanome, un cancer colorectal, un cancer du poumon non à petite cellules, un cancer de la prostate ou bien un cancer du rein ayant progressé malgré les traitements standards. Les taux de réponses étaient de 58% pour le mélanome, de 18% dans le cancer du poumon et de 27% dans le cancer du rein. Les effets secondaires ont été observés pour 11% des patients. Ces résultats avec l'anti PD-1 ont fait l'objet de deux articles dans le New England Journal Medicine.

Une molécule anti PD-L1 l'autre « partenaire » de PD-1 est, elle aussi,

prometteuse. Des réponses ont été observées dans les cancers du poumon, le mélanome, le cancer du rein ainsi que le cancer de l'ovaire.

Dans le myélome multiple un anticorps dirigé contre le récepteur CS1 est en cours de développement. Ce récepteur n'est présent que sur les cellules tumorales. Deux études de phase III ont montré une réponse dans 82% des cas, avec une meilleure réponse en cas de posologie diminuée.

### Conclusion générale

L'immuno-oncologie a déjà prouvé son intérêt dans le mélanome métastatique. Des résultats prometteurs sont décrits pour d'autres tumeurs (myélome). Les champs d'actions, d'études et de développement sont multiples en oncologie. La collaboration internationale est nécessaire pour mieux définir la place des traitements immunologiques dans la prise en charge « moderne » de certains cancers. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## Nouvelle preuve d'efficacité pour le tivantinib (ARQ 197) :

un bénéfice démontré en phase II dans le carcinome hépatocellulaire prétraité

Rapporteur du symposium\* : KARELLE GOUTORBE - Reims

Le récepteur aux tyrosines kinases, c-Met, activé par le facteur de croissance hépatocellulaire (HGF), joue un rôle essentiel dans le développement cellulaire normal ainsi que dans de nombreux processus physiologiques. Ainsi la dérégulation de la voie de signalisation HGF/c-Met est fréquemment impliquée dans la croissance des cellules cancéreuses et le développement de métastases. La surexpression de c-Met est présente dans environ 70% des cas de CBNPC, de tumeurs hépatiques ou colorectales et se révèle être un facteur de mauvais pronostic. Les essais portant sur l'évaluation des inhibiteurs de c-Met comme le tivantinib prennent donc tout leur intérêt dans ces localisations tumorales. Ainsi, dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, une étude de phase II a récemment démontré une amélioration de la survie sans progression avec l'association tivantinib-erlotinib *versus* placebo-erlotinib (ESMO octobre 2010, publication JCO août 2011)<sup>(1)</sup>. Le bénéfice observé sur la survie sans progression et la survie globale était plus important chez les patients présentant des cancers bronchiques non à petites cellules de type non épidermoïdes. L'association a été également bien tolérée.

Une étude de phase III (MARQUEE) est actuellement en cours, chez 988 patients, afin d'évaluer l'efficacité du tivantinib associé à l'erlotinib par rapport à un bras placebo-erlotinib. Dans le cancer colorectal, un essai de phase II randomisé, *versus* placebo, évalue l'apport en termes de survie sans progression du tivantinib à l'association cetuximab/irinotecan auprès de 150 patients en deuxième ligne métastatique. Le potentiel du tivantinib est également étudié dans le carcinome hépatocellulaire avancé.

### Intérêt du tivantinib dans le carcinome hépatocellulaire : amélioration significative du temps jusqu'à progression

Représentant plus de 90% des cancers du foie<sup>(2)</sup>, le carcinome hépatocellulaire reste une tumeur souvent de mauvais pronostic pour laquelle il n'existe pas de standard homologué en deuxième ligne de traitement. L'évaluation du tivantinib dans cette localisation tumorale prend donc d'autant plus d'intérêt. Le tivantinib a montré des résultats prometteurs dans des études de phase I en monothérapie et en association avec le sorafenib<sup>(3)</sup>. L'essai de phase II multicentrique randomisé, présenté à ce 48<sup>ème</sup> congrès de l'ASCO, compare une monothérapie par tivantinib à un placebo en deuxième ligne de traitement. A l'inclusion, les patients

présentaient un carcinome hépatocellulaire inopérable, en échec à une thérapie systémique antérieure et un PS 0 ou 1.

Les 107 patients inclus sont répartis selon une randomisation 2:1 entre le bras tivantinib (n=71) ou placebo (n=36). La dose de tivantinib, administrée par voie orale, était initialement de 360 mg deux fois par jour (n=38) ou 240 mg deux fois par jour (n=33) avant d'être diminuée, chez tous les patients, à 240 mg deux fois par jour pour des raisons de toxicité hématologique (neutropénies grade III-IV). Un cross-over du groupe placebo vers le groupe tivantinib a été réalisé pour 23 patients en cas de progression sous placebo. Le critère principal de l'étude était le temps jusqu'à progression chez les patients en intention de traiter (ITT).

Les autres critères comprenaient notamment le taux de contrôle de la maladie, le taux de réponse objective, la survie sans progression, la survie globale, l'évaluation de l'efficacité chez le sous-groupe de patients surexprimant Met, la tolérance et la pharmacocinétique. Chez les patients en ITT, le temps jusqu'à progression a été significativement plus élevé avec le tivantinib que pour le placebo : 6,9 *versus* 6 semaines (soit 1,6 *versus* 1,4 mois ; HR : 0,64 ; p=0,04). Ceci correspond à une amélioration de 56% du critère principal de l'étude. La

\* Symposium Daiichi Sankyo  
ASCO 2012 - Chicago

survie sans progression de 1,7 mois pour le tivantinib et 1,5 mois avec le placebo (HR: 0,67;  $p=0,06$ ), s'est révélée cohérente avec les précédents résultats rapportés sur le temps jusqu'à progression. Le contrôle de la maladie a été observé chez 44% (32-56) des patients recevant le tivantinib et 31% (16-48) des patients sous placebo. L'amélioration en termes de survie globale n'était pas significative : 6,6 mois avec le traitement par tivantinib comparé à 6,2 mois dans le bras placebo (HR : 0,90 ;  $p=0,63$ ).

Courbes du temps jusqu'à progression (ITT) de tivantinib *versus* placebo chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire : critère principal de l'étude

►►►►

#### Chez les patients avec surexpression de Met : vers une prolongation de la survie

L'analyse en sous-groupes de la surexpression de Met au sein du bras placebo, met en évidence une différence significative, en termes de survie globale, entre les patients surexprimant Met et ceux présentant le récepteur Met en faible proportion (9 *versus* 3,8 mois ;  $p=0,02$ ). Met apparaît donc comme étant un facteur pronostique discriminant et important à prendre en compte dans cette étude. Ainsi, chez les patients avec surexpression de Met, le temps jusqu'à progression a été significativement augmenté avec le tivantinib : 11,7 *versus* 6,1 semaines (soit 2,9 *versus* 1,5 mois ; HR : 0,43 ;  $p=0,03$ ). La survie sans progression a également été significativement favorable au bras tivantinib (2,4 *versus* 1,5 mois ; HR : 0,45 ;  $p=0,02$ ). Le contrôle de la maladie a été rapporté chez 50% (28-72) des patients ayant reçu le tivantinib et 20% (4-48) des patients sous placebo. De même, dans ce groupe de patients, la survie globale a été significativement améliorée avec le traitement par tivantinib : 7,2 *versus* 3,8 mois (HR : 0,38 ;  $p=0,01$ ).

Courbes du temps jusqu'à progression de tivantinib *versus* placebo chez les

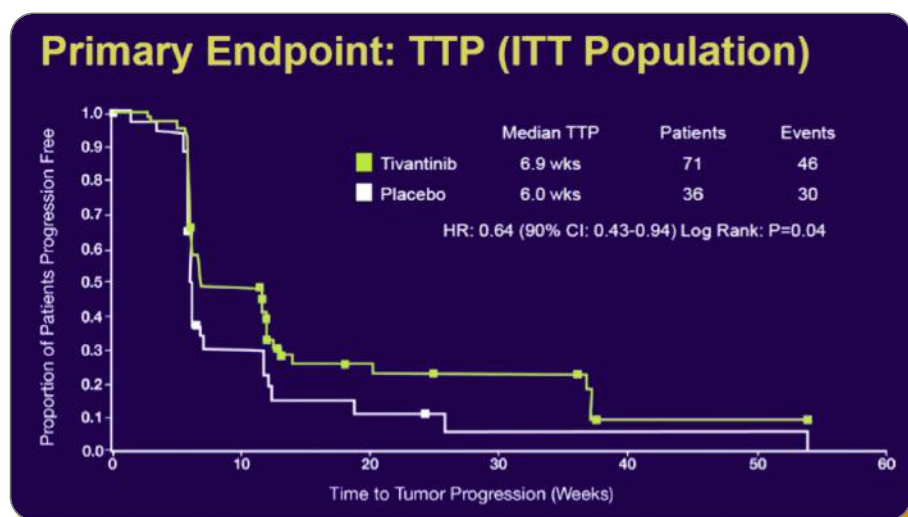


Figure 1 : Courbes du temps jusqu'à progression (ITT) de tivantinib *versus* placebo chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire : critère principal de l'étude

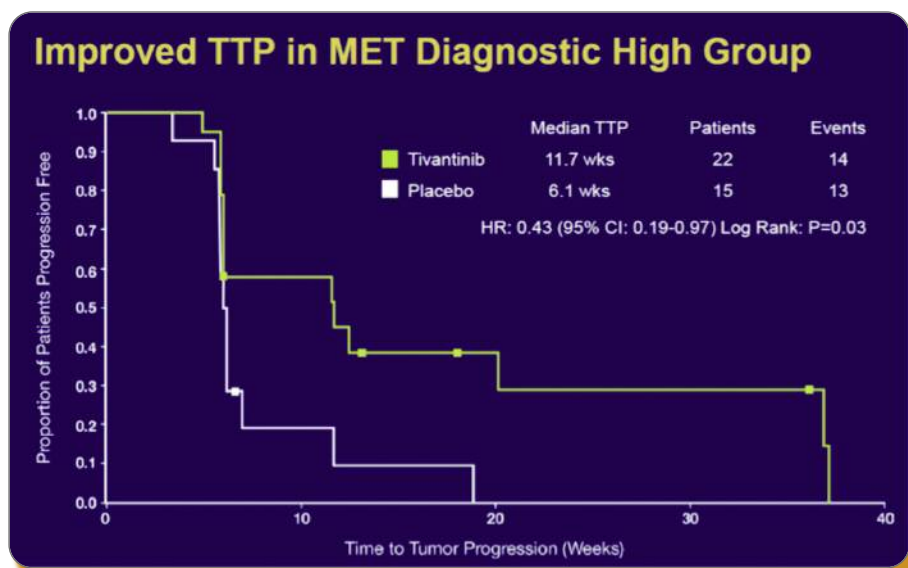


Figure 2 : Courbes du temps jusqu'à progression de tivantinib *versus* placebo chez les patients atteints un carcinome hépatocellulaire avec surexpression du récepteur Met

patients atteints un carcinome hépatocellulaire avec surexpression du récepteur Met

Courbes de survie globale de tivantinib *versus* placebo chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire avec surexpression de MET

►►►►

#### Une toxicité gérable à la dose de 240 mg deux fois par jour

Concernant la tolérance, les effets indésirables ont été rapportés dans des proportions équivalentes dans les deux groupes, à l'exception de la fatigue et de la toxicité hématologique. En effet, les effets secondaires les plus fréquents dans le bras tivantinib ont été l'asthénie



(26,8%), le manque d'appétit (25,4%) et les événements indésirables hématologiques, comme la neutropénie (25,4%) ou l'anémie (15,5%). En termes d'effets indésirables graves, une septicémie liée à la neutropénie s'est développée chez 4,2% des patients sous tivantinib. Les toxicités observées se sont avérées gérables après réduction de la dose de tivantinib de 360 à 240 mg deux fois par jour. Ainsi, dans le groupe de patients initialement traités par 360 mg de tivantinib deux fois par jour, des neutropénies grade III/IV ont été rapportées chez 21% d'entre eux, alors qu'elles n'étaient plus que de 6% à la dose de 240 mg deux fois par jour. De plus, l'efficacité du tivantinib s'est avérée similaire quelle que soit la dose administrée.<sup>(4)</sup>

►►►►

### Conclusion : une efficacité en cas de surexpression de Met à confirmer en phase III

Dans la prise en charge des patients présentant un carcinome hépatocellulaire inopérable et prétraité par une thérapie systémique, cette étude représente une nouvelle avancée. En effet, le bénéfice significatif observé en termes de temps jusqu'à progression et de survie globale en cas de surexpression de Met, pourrait faire évoluer la stratégie thérapeutique chez les patients concernés. Afin de confirmer ces résultats, un essai de phase III est planifié dans le carci-

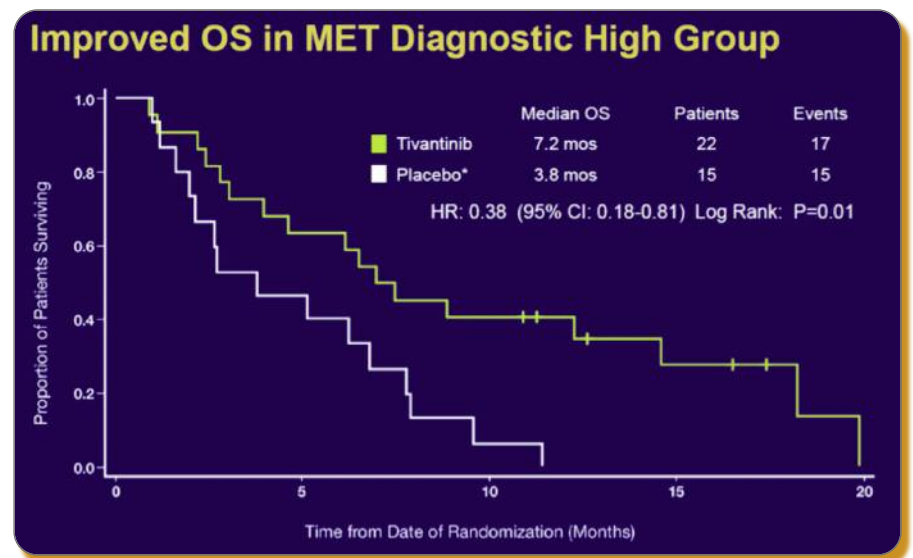


Figure 3 : Courbes de survie globale de tivantinib versus placebo chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire avec surexpression de MET

nome hépatocellulaire avec surexpression de Met.

Lors de ce congrès, des résultats de phase I évaluant l'association tivantinib-sorafénib se sont également révélés prometteurs dans d'autres localisations tumorales. En effet, l'activité anti-tumorale observée chez les patients surexprimant le récepteur Met et atteints de carcinome rénal ou de mélanome, suggère que l'inhibition conjointe de Met et de l'angiogenèse pourrait faire évoluer la stratégie thérapeutique de ce type de cancers<sup>(5,6)</sup>. Cependant, les prochaines données attendues avec

intérêt sur le tivantinib sont celles de l'étude de phase III MARQUEE, comparant l'association tivantinib-erlotinib à un groupe placebo-erlotinib, chez 988 patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (recrutement des patients terminé en mai 2012)<sup>(7)</sup>. Cet inhibiteur de c-Met pourrait donc prochainement révéler ou confirmer son efficacité dans différentes localisations tumorales et ainsi améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- (1) Sequist LV, Pawel JV, Garmey ED, et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus tivantinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;24:3307-15
- (2) EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012;56:908-943
- (3) Martell Robert E. Safety and efficacy of Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) combined with sorafenib in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) from phase I study. Proc 48th ASCO Annual Meeting 2012. *J Clin Oncol*, vol 30: abst 4117
- (4) Rimassa L et al. Tivantinib (ARQ 197) versus placebo in patients (Pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) who failed one systemic therapy: Results of a randomized controlled phase II trial (RCT). Proc 48th ASCO Annual Meeting 2012. *J Clin Oncol*, vol 30: abst 4006 – oral presentation
- (5) Puzanov I et al. Safety and efficacy of Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) combined with sorafenib in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC) from a phase I study. Proc 48th ASCO Annual Meeting 2012. *J Clin Oncol*, vol 30: abst 4545
- (6) Means-Powell Julie A. Safety and efficacy of MET inhibitor tivantinib (ARQ 197) combined with sorafenib in patients (pts) with NRAS wild-type or mutant melanoma from a phase I study. Proc 48th ASCO Annual Meeting 2012. *J Clin Oncol*, vol 30: abst 8519
- (7) Scagliotti G, Novello S, Schiller G et al. Rationale and design of MARQUEE: A phase III, randomized, double-blind study of tivantinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, non squamous, non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer*, 2012.

## Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutation de l'EGFR : l'afatinib prouve son efficacité en première ligne

Rapporteur du symposium\* : KARELLE GOUTORBE - Reims

Les preuves d'efficacité apportées par les thérapies ciblées dans la prise en charge du CBNPC, représentant environ 85% des cancers pulmonaires, sont renforcées par les résultats présentés cette année au 48<sup>ème</sup> congrès annuel de l'ASCO. A ce titre, l'étude LUX-LUNG 3 comparant l'afatinib au protocole de référence associant le cisplatine au pemetrexed, vient confirmer l'intérêt de cet inhibiteur irréversible de la famille ErbB chez les patients porteurs de mutations de l'EGFR. <sup>(1)</sup> En effet, l'afatinib n'inhibe pas seulement ErbB1, comme la plupart des autres inhibiteurs des tyrosines kinases de l'EGFR (EGFR-ITK), mais également ErbB2 (HER2), ErbB3 et ErbB4.

►►►►

### Essai de phase III LUX-LUNG 3 : prolongation de la survie sans progression

Ainsi, cette étude pivotale de phase III a inclus 345 patients (issus de 133 centres répartis dans 25 pays) présentant un adénocarcinome pulmonaire avancé de stade IIIB/IV, PS 0-1, non prétraités par chimiothérapie. Répartis selon une randomisation 2:1, 230 patients reçoivent l'afatinib à 40 mg/jour par voie orale et 115 patients la chimiothérapie cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> et pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, en administration intraveineuse, tous les 21 jours jusqu'à 6 cycles. Les principales caractéristiques de la population mettent en évidence un âge médian de 61 ans, 65% de femmes, 72% d'asia-

tiques et 68% de non-fumeurs. Cette répartition correspond à ce qui est fréquemment observés chez les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR. En effet, ce type de mutation se retrouve principalement chez les femmes, les non-fumeurs et les personnes d'origine asiatique. Ainsi, la prévalence de cette mutation est de 10 à 15% chez les caucasiens et de 30 à 40% chez les asiatiques. Les patients inclus dans cet essai sont également représentatifs concernant le type de mutations de l'EGFR, puisque environ 90% d'entre eux, possèdent soit des délétions au sein de l'exon 19 (Del19 49%), soit la mutation ponctuelle L858R au niveau de l'exon 21 (L858R 40%). Après un suivi médian de 8 mois, les résultats observés, en termes d'efficacité, sont en faveur de l'afatinib. Par rapport à la chimiothérapie, l'afatinib

améliore la survie sans progression (critère principal de l'étude) de 4,2 mois : 11,1 *versus* 6,9 mois (HR 0,58 ; p=0,0004). Chez les 308 patients présentant une des deux mutations de l'EGFR les plus communes (Del19 ou L858R), le gain en termes de survie sans progression (SSP) atteint 6,7 mois : 13,6 *versus* 6,9 mois (HR 0,47 ; p<0,0001). De plus, l'afatinib augmente significativement le taux de réponse objective (56% *versus* 23% ; p<0,0001).

En retardant la progression de la maladie, il améliore également les symptômes liés à la maladie tels que la dyspnée, la toux et la douleur thoracique. De même, il retarde significativement l'apparition de la toux (HR 0,60 ; p=0,0072) et de la dyspnée (HR=0,68 ; p=0,0145). La qualité de vie, évaluée avec le questionnaire de l'EORTC, est également améliorée

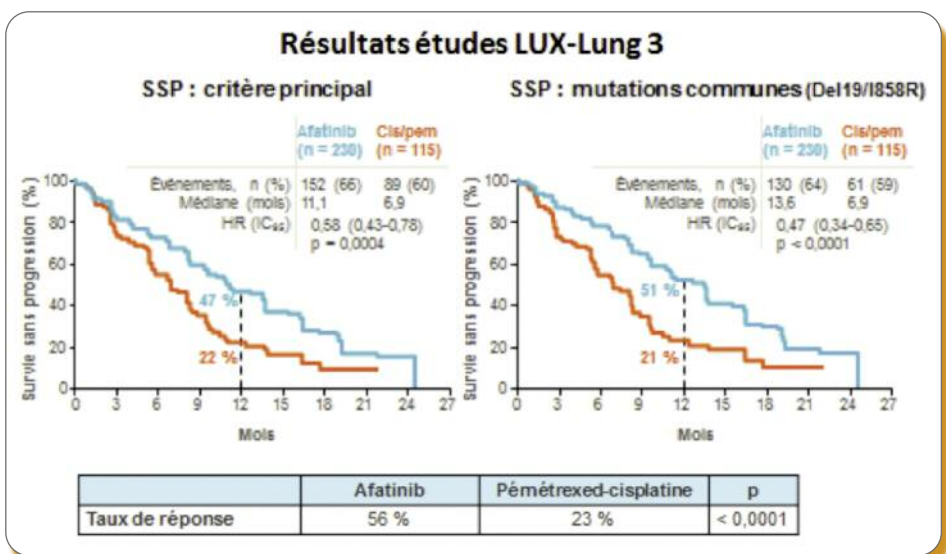


Figure 1

\* Symposium Boehringer  
ASCO 2012 - Chicago

avec l'afatinib par rapport à la chimiothérapie pemetrexed-cisplatine.

Par contre, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par afatinib sont la diarrhée (95%), les éruptions cutanées (62%) et la paronychie (57%). Dans le bras chimiothérapie, les nausées (66%), la perte d'appétit (53%) et les vomissements (42%) ont été plus couramment rapportés. Cependant, ces réactions indésirables ont entraîné peu d'arrêt de traitement : 8% seulement avec l'afatinib (dont 1% en raison des diarrhées) et 12% avec l'association pemetrexed-cisplatine.

►►►►

### Un vaste programme d'essais cliniques dans le CBNPC

LUX-Lung 3 représente une des plus importantes études prospectives menées dans le cancer du poumon avec mutation de l'EGFR et la première à utiliser, comme bras comparateur à une thérapie ciblée, le protocole de chimiothérapie pemetrexed-cisplatine. Au préalable, l'essai LUX-Lung 1 de phase IIb/III, présenté en 2010 lors du congrès de l'ESMO<sup>(2)</sup>, avait mis en évidence une prolongation de la survie sans progression de 2 mois avec l'afatinib par rapport à un placebo (3,3 versus 1,1 mois), chez 585 patients prétraités par chimiothérapie et EGFR-ITK (gefitinib ou erlotinib). A 8 semaines, la réponse tumorale était significativement augmentée chez les patients traités par afatinib par rapport au bras placebo (contrôle de la maladie : 58% versus 19% ;  $p < 0,0001$ ). De plus, les résultats de l'essai de phase II LUX-Lung 2 étaient déjà venus appuyer l'intérêt de l'étude LUX-Lung 3.

En effet, LUX-Lung 2 a évalué l'afatinib chez 129 patients atteints d'un CBNPC

avancé et porteurs de mutations de l'EGFR, soit non prétraités, soit ayant reçu une première ligne de chimiothérapie. La survie sans progression observée était de 12 mois selon une analyse indépendante et de 15,6 mois selon les investigateurs. La survie globale a atteint 24,8 mois<sup>(3)</sup>. Les résultats de l'essai LUX-Lung 3 viennent donc confirmer l'efficacité de l'afatinib comme traitement de première intention dans ce groupe de patients.

L'étude de phase III LUX-Lung 6 devrait également permettre d'approfondir l'évaluation de l'afatinib versus chimiothérapie standard, en première ligne.

Ainsi, LUX-Lung 3 met en évidence l'intérêt de l'afatinib dans une population de patients bien définie. En effet, cette thérapie ciblée prouve ici son efficacité chez les patients présentant un adénocarcinome pulmonaire avancé, non prétraités par chimiothérapie, et porteurs d'une mutation de l'EGFR. La mutation de l'EGFR, plus fréquente en cas d'adénocarcinome, ne se retrouve cependant que chez environ 16% des patients européens avec un adénocarcinome<sup>(4)</sup>.

La population de patients susceptibles, d'après cette étude, de bénéficier de l'afatinib semble donc assez restreinte en Europe. Cependant la surexpression de l'EGFR étant corrélée à un mauvais pronostic, cet inhibiteur de l'EGFR apporte une réelle opportunité chez ces patients à risque.

Des études complémentaires ont été initiées afin de déterminer quelle alternative représente réellement l'afatinib par rapport aux autres thérapies ciblées utilisées dans cette indication. Ainsi, deux essais, actuellement en phase de recrutement de patients, comparent l'afatinib au géfitinib et à l'erlotinib. L'étude de phase IIb LUX-Lung 7 évalue

l'afatinib par rapport au géfitinib en traitement de première ligne chez des patients atteints de CBNPC porteurs de mutations de l'EGFR. L'étude de phase III LUX-Lung 8 compare l'afatinib à l'erlotinib en deuxième ligne de traitement du CBNPC épidermoïde.

►►►►

### Vers un développement dans différentes localisations tumorales

En tant qu'inhibiteur irréversible de la famille ErbB, l'afatinib inhibe la transduction des signaux de tous les récepteurs à tyrosine kinase de la famille ErbB, qui jouent un rôle essentiel dans la croissance et la dissémination des cancers les plus invasifs et ceux associés à une mortalité élevée. Ainsi, en plus de son développement clinique dans les cancers pulmonaires, l'afatinib est actuellement évalué en phase III dans le cancer du sein et les cancers de la tête et du cou ainsi qu'en phase II dans le cancer colorectal.

Le laboratoire Boehringer Ingelheim étend ainsi son expertise au domaine de l'oncologie. D'autres molécules, impliquant divers mécanismes d'action, font l'objet de recherches cliniques.

Le nintédanib (BIBF 1120), un inhibiteur de l'angiogenèse, est actuellement étudié en phase III dans le CBNPC et le cancer de l'ovaire ainsi qu'en phase II dans le cancer colorectal, rénal et hépatocellulaire. Le laboratoire développe également le volarsenib, un inhibiteur de la polo-like kinase 1 (Plk1), une protéine impliquée dans la division cellulaire. Ce composé est en phase II de son développement dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë, le CBNPC, le cancer urothélial et ovarien. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- (1) Yang JCH et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. Oral presentation at 48th annual meeting of ASCO 2012. Abstract n° LBA7500
- (2) Miller et al. Phase IIb/III double-blind randomized trial of BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2 + best supportive care (BSC) versus placebo + BSC in patients with NSCLC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1). Oral presentation at The European Society of Medical Oncology (ESMO) annual meeting, Milan, October 2010. Abstract ID: LBA1
- (3) Yang JCH et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase II trial. *Lancet Oncology* 2012 10.1016/S1470-2045(12)70086-4
- (4) Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées, INCa, Boulogne-Billancourt, février 2010 ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).

## Présentation d'avancées sur Jevtana<sup>®</sup>, Zaltrap<sup>™</sup> et l'inhibiteur JAK2

### 1) Zaltrap<sup>™</sup> (aflibercept) (VEGF Trap)

Zaltrap<sup>™</sup> est une nouvelle **protéine de fusion recombinante humaine expérimentale qui se fixe aux récepteurs VEGF-A, VEGF-B et PlGF**. Une demande d'homologation de produits biologiques ou BLA (*Biologics License Application*) pour Zaltrap, en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan-fluoropyrimidine, dans le traitement de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique déjà traité par chimiothérapie à base d'oxaliplatine est actuellement examinée par la FDA. L'Agence européenne des médicaments (EMA) étudie également la demande d'AMM pour Zaltrap<sup>™</sup> dans la même indication. Les résumés qui ont été présentés à l'ASCO sur ce médicament sont les suivants :

- Effets d'un traitement antérieur par bévacizumab sur les résultats cliniques de l'étude VELOUR : étude de phase III d'aflibercept et de FOLFIRI chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. *Carmen Allegra (Floride), présentation orale*
- Essai randomisé de phase II d'un traitement hebdomadaire par topotécan avec ou sans aflibercept chez des patients atteints d'un cancer avancé du poumon à petites cellules traité par platine. *Jeffrey W. Allen (Tennessee), présentation orale*
- Comparaison entre aflibercept et placebo en association avec une chimiothérapie FOLFIRI dans le cancer colorectal métastatique déjà traité : estimation de la survie globale moyenne d'après les résultats d'un essai de phase III. *Florence Joulain (Sanofi, France) (poster)*

### 2) Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel)

Jevtana<sup>®</sup> est un nouveau **taxane semi-synthétique de deuxième génération** qui a été approuvé par la FDA et l'EMA pour le traitement, en association avec de la prednisone, de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire ayant déjà été traités par une chimiothérapie à base de docétaxel. Les résumés présentés au congrès de l'ASCO sont les suivants :

- La baisse du taux de PSA n'est pas un substitut de la survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après échec d'une chimiothérapie de première ligne. *Susan Halabi (Université Duke, Etats-Unis), présentation orale*
- **Étude Firstana** : Cabazitaxel dans le traitement de première ligne de patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration : étude à trois groupes de traitement en comparaison avec docétaxel. *Stéphane Oudard (Université Descartes, Paris) (poster)*
- **Étude Prosolice** : Comparaison de deux doses de cabazitaxel + prednisone dans le traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration traités antérieurement par une chimiothérapie à base de docétaxel. *Mario Eisenberger, (Johns Hopkins Medical Institution Etats-Unis) (poster)*
- **Essai de phase II du cabazitaxel** chez les patients atteints d'un cancer urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique ayant progressé moins de 12 mois après une chimiothérapie à base de cisplatine (étude du Groupe d'oncologie génito-urinaire espagnol). *Jose Angel Arranz Arijia (Hôpital G. Maranon, Espagne) (poster)*

### 3) SAR302503 (inhibiteur JAK2) et Ombrabuline

Le portefeuille de développement de Sanofi Oncologie compte plus de 15 molécules expérimentales en phase de développement clinique.

- **JAKARTA** : Essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, à trois groupes de traitement de SAR302503 chez des patients atteints de myélofibrose primitive, ou secondaire à une polycytémie vraie ou à une thrombocytemie essentielle, de risque intermédiaire-2 ou élevé, et atteints de splénomégalie. *A. Pardanani (Mayo Clinic, Etats-Unis) (poster)*
- **Essai de phase II**, randomisé, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du SAR302503 administré *per os* chez des patients atteints de polycytémie vraie ou thrombocytemie essentielle résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. *A. Tefferi (Mayo Clinic, Etats-Unis) (poster)*
- **OPSALIN** : Etude de phase II, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'ombrabuline contre placebo, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute, platine-sensible, traité par carboplatine/paclitaxel. *Éric Pujade-Lauraine (Hôpital Hôtel-Dieu, Paris) (poster)*
- **Étude de phase I d'ombrabuline** en association avec du bévacizumab chez des patients atteints de tumeurs solides au stade avancé. *G. Del Conte (Fondazione dei Tumori, Italie) (poster)*

*D'après un communiqué de presse de Sanofi Oncologie*





## Les Français face au cancer : Résultats du Baromètre Cancer Inpes/INCa 2010



Quelle perception les Français ont-ils du cancer ? Tabac, alcool, nutrition... Quels sont leurs comportements à risque ? Quelle vision ont-ils de la prise en charge des cancers en France ? Quelles connaissances ont-ils des facteurs de risques ou de protection ? Le dépistage est-il rentré dans les habitudes des Français ? Cinq ans après la publication du premier *Baromètre Cancer*, l'**Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (Inpes)** et l'**Institut National du Cancer (INCa)** ont lancé, en 2010, une seconde enquête de grande ampleur auprès d'un échantillon représentatif de la population française de près de 4 000 personnes afin d'analyser les comportements, attitudes, connaissances et opinions des Français par rapport au cancer et de suivre leur évolution.

Les résultats de l'édition 2010 du *Baromètre Cancer Inpes/INCa* mettent en évidence une perception de plus en plus accrue par les Français des **facteurs de risque de cancer (tabac, alcool, soleil)**. Quant à la **nutrition**, à la fois facteur de risque et de protection face au cancer, les résultats du Baromètre mettent en évidence une certaine imprécision de la connaissance des personnes sur le sujet. Dans le même temps, on observe la persistance de comportements de déni ou de relativisation du risque pour soi-même.

Depuis les années 2 000, **le cancer est devenu la première cause de décès en France**. On estime aujourd'hui qu'1,2 million de personnes vivent avec un cancer ou après avoir eu un cancer en France.

Enfin, le gradient social apparaît moins fort qu'en 2005 en France, notamment grâce aux dépistages organisés, même si des questions se posent encore en termes d'inégalités sociales concernant l'accès au dépistage pour les populations les plus précarisées, mais aussi sur la fidélisation au dépistage.

**Inscrit dans le cadre du Plan cancer 2009-2013 (axe Observation)**, le *Baromètre Cancer Inpes/INCa 2010* participe à l'évaluation et à l'orientation des politiques publiques de prévention et d'éducation pour la santé. Ses résultats démontrent **qu'il reste essentiel de poursuivre les recherches sur les moyens d'action les plus efficaces pour lutter contre la persistance d'idées reçues, le déni ou la relativisation du risque, et améliorer la connaissance** des différents facteurs de risques ou de protection (dans le cas de la nutrition notamment).

Enfin, **la journée annuelle de prévention et de dépistage des cancers de la peau organisée par le Syndicat des Dermatologues vénéréologues (SNDV)** le 24 mai et soutenue par l'INCa a été l'occasion pour les pouvoirs publics de rappeler l'importance de la prévention et de la détection précoce des cancers de la peau ainsi que les risques liés à l'exposition aux rayonnements UV artificiels ou naturels dans l'apparition de ces cancers dont le nombre de cas ne cesse d'augmenter depuis 30 ans.

Près de 80 000 cancers de la peau sont diagnostiqués chaque année. Avec **9 780 nouveaux cas estimés en 2011**, l'incidence des mélanomes a plus que triplé entre 1980 et 2005. L'institut de veille sanitaire (InVS) estime que le mélanome cutané est responsable de 1 620 décès en France en 2011. Cette augmentation du nombre annuel de nouveaux cas de cancers cutanés peut s'expliquer par un changement de comportement, un effet de mode qui conduit à une plus grande exposition solaire et un recours de plus en plus important aux ultraviolets (UV) artificiels qui ont connu ces dernières années un succès certain auprès des Français.

Certains facteurs de risques sont d'ordre individuel comme les phototypes 1 et 2 (peaux et yeux clairs et cheveux roux ou blonds) ou le nombre de naevi (grains de beauté). Dans le cadre de cette journée du 24 mai, une consultation anonyme et gratuite a été proposée par des dermatologues à tous ceux qui le désirent dans près de 70 départements français.

## EDIFICE mélanome (Roche)

Depuis 2005, **le programme EDIFICE** « étude sur le dépistage des cancers et ses facteurs de compliance » a pour objectif de mettre à la disposition des pouvoirs publics et des cliniciens de nouvelles données permettant de mieux comprendre les comportements de chacun face au dépistage des cancers. EDIFICE est la plus grande enquête nationale sur ce thème et s'intéresse au dépistage des cancers du sein, du côlon et de la prostate. **EDIFICE s'étend aujourd'hui au mélanome**, cancer dont le nombre de nouveaux cas a plus que triplé en France en 25 ans.

Les données de l'enquête EDIFICE MELANOME, présentées au **congrès Eurocancer**, montrent qu'une grande majorité de la population déclare s'exposer au soleil mais avec des pratiques d'exposition et de protection très hétérogènes.

### ▶▶▶▶ Que retenir ?

- Exposition au soleil de la population française adulte : 113 jours en moyenne par an
- La période d'exposition à éviter (12h00 à 16h00) est bien connue
- 38 % de la population française déclarent ne se protéger qu'occasionnellement, rarement ou jamais avec des vêtements ou de la crème solaire  
Parmi ces personnes, 42 % ne renouvellent pas leur crème solaire !
- Dans 3/4 des situations, ce sont les vêtements qui sont utilisés comme protection contre le soleil.  
66 % des personnes portent systématiquement ou souvent des lunettes alors qu'ils ne sont que 40 % à porter un chapeau ou une casquette.
- Les parents protègent mieux du soleil leurs enfants qu'eux-mêmes (87 % par des vêtements, 92 % par un chapeau ou une casquette mais paradoxalement seulement 51 % avec des lunettes de soleil).

## Cancer de la thyroïde à faible risque : vers un nouveau standard

## Sanofi et l'IGR annoncent un partenariat de recherche clinique pour accélérer la médecine personnalisée en cancérologie au bénéfice des patients

JACQUES HALIMI

**C**ancers de la thyroïde à faible risque : un nouveau standard de traitement aussi efficace et mieux vécu.

Le Pr Martin Schlumberger, chef du service de médecine nucléaire à l'Institut de cancérologie Gustave Roussy (IGR) de Villejuif et ses collègues de 24 centres français, ont mené une étude clinique chez **752 patients atteints de cancer de la thyroïde à faible risque**, pour définir les meilleurs modalités de traitement par l'iode 131 (iode radioactif) après chirurgie complète de la thyroïde parmi 4 stratégies évaluées, dont le traitement standard. Cette étude, publiée dans *New England Journal of Medicine* du 3 mai 2012, conclut que les 4 stratégies sont aussi efficaces. L'une d'elles est mieux tolérée, avec une moindre dose d'irradiation pour l'organisme.

En conclusion, la meilleure stratégie est la suivante : **traitement par hormone thyroïdienne, injections de TSH humaine recombinante 2 jours de suite puis 30 millicuries d'iode 131 le 3<sup>ème</sup> jour.**

La prochaine étude sera conduite dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) avec les mêmes centres. En utilisant ce nouveau standard, elle déterminera les indications du traitement par l'iode 131 chez les patients à faible risque.

*« Prouver scientifiquement la supériorité des traitements personnalisés par rapport aux traitements standard nécessite une expertise et des moyens humains et technologiques dédiés. Très peu d'établissements à travers le monde en ont les moyens. L'Institut Gustave Roussy fait partie de ceux-là », a déclaré le Pr Alexander Eggermont, Directeur Général de l'IGR.*

**C**ette collaboration d'envergure, conclue pour une durée initiale de trois ans avec une extension possible, prévoit le soutien et la collaboration de Sanofi à la **recherche biomédicale MOSCATO** (*MOlecular Screening for CAncer Treatment Optimization*) promue par l'IGR. Ce protocole a pour objectif de valider dans la pratique clinique la mise en œuvre de techniques d'analyse à haut débit de la tumeur de chaque patient individuellement pour mieux caractériser les anomalies moléculaires qu'elle présente (portrait moléculaire). Sur la base d'une décision médicale pluridisciplinaire (RCP moléculaire), l'analyse du portrait moléculaire permet ainsi d'orienter des patients atteints de cancers avancés et réfractaires aux traitements standards vers les thérapies ciblées et/ou innovantes les plus adaptées, avec l'objectif majeur d'améliorer significativement le bénéfice clinique et de valider ainsi **le concept de « médecine personnalisée »**.

Dans le cadre de ce partenariat, Sanofi confiera au **Service des Innovations Thérapeutiques Précoces (SITEP)**, la réalisation d'essais cliniques précoces (études de phase I ou I/II) et de recherche translationnelle évaluant des moléculaires innovantes au stade le plus précoce de leur développement. Ce SITEP a été labellisé par l'Institut National du Cancer (INCA) comme Centre Labellisé INCA de Phase Précoce (CLIP) en novembre 2010.



### Novasial®, une solution innovante dans le traitement compensateur de la xérostomie

La sécheresse buccale ou xérostomie est une affection courante qui peut avoir plusieurs causes.

Elle est notamment souvent associée aux syndromes secs oculaires mais aussi à certains traitements (psychotropes, antidépresseurs, hypnotiques...), en cas de syndrome de Goujerot Sjögren, ou après **radiothérapie des cancers de la tête et du cou**.

Si ce syndrome n'engage pas le pronostic vital, ses répercussions n'en sont pas moins invalidantes, pouvant impacter très significativement la qualité de vie quotidienne. Pourtant, dans l'arsenal thérapeutique à disposition des professionnels de santé, peu de solutions demeurent convaincantes, voire au moins satisfaisantes pour la prise en charge de ces patients.

Afin de répondre aux lourdes contraintes de ce symptôme clinique et proposer une solution adaptée, **Unither lance le stick Novasial®**, premier équivalent salivaire ayant **des caractéristiques analogues à celles de la salive**.

A la différence des autres produits, le goût neutre de Novasial® est un véritable plus pour les patients, qui peuvent ainsi apprécier sa similitude avec la salive physiologique.

Novasial®, dispositif médical de classe II b, certifié par un marquage « CE », se présente sous forme de boîtes de 30 sachets-doses de 5ml de solution. Il est disponible en pharmacies d'officine qui peuvent s'approvisionner via le site Internet [www.novasial.fr](http://www.novasial.fr) ou directement sur le site au prix de 7,90 € la boîte.

*D'après un communiqué de presse de UNITHER*



### Adénofibromes du sein : les HIFU démontrent leur efficacité Theraclion ouvre trois nouveaux centres français pour ses essais cliniques

A la suite de premiers résultats encourageants dans le traitement des adénomes fibreux du sein, **Theraclion** poursuit ses essais cliniques avec trois nouveaux centres français. Après avoir débuté un essai clinique à Sofia, en Bulgarie, ces essais vont se poursuivre à Lille (Jeanne de Flandre), Paris (Hôpital Américain) et Neuilly s/Seine (clinique Hartmann). Les 13 premières patientes traitées en Bulgarie et les 6 premières françaises ont montré des résultats très encourageants dans le traitement des adénofibromes du sein.

**Les HIFU, High Intensity Focused Ultrasound** (ou ultrasons focalisés) sont une technique non invasive qui utilise la propriété des ultrasons concentrés vers un point focal, d'élever la température en ce point et seulement en ce point. Comme les ultrasons offrent dans le même temps un guidage par image échographique, ils permettent de contrôler que l'on ne détruit que la tumeur. Cette technique, déjà utilisée pour traiter les cancers de la prostate, a été développée pour les nodules thyroïdiens et parathyroïdiens, par une start-up française, Theraclion, qui l'a également adaptée au traitement des adénofibromes.

**L'appareil, le TH-One**, a été conçu et développé par une start-up française, Theraclion, qui s'est spécialisée dans les HIFU. Les développements futurs concernent, en outre les adénofibromes du sein et les nodules thyroïdiens, certaines tumeurs cancéreuses.

Basé à Paris, Theraclion est spécialisé dans cette « chirurgie » non-invasive. Plus de 100 patients ont déjà été traités par cette technologie et les résultats sont très prometteurs. A ce jour, Theraclion est financé par le fonds d'investissement Truffle Capital (10 M€), des fonds publics et Oséo (8,9 M€). Pour plus d'information, visitez : [www.theraclion.com](http://www.theraclion.com).

*D'après une conférence de presse de Theraclion*

### AlgoED®, un nouveau support contre les douleurs liées au cancer (Archimedes Pharma)



La prise en charge de la douleur des patients atteints de cancers a connu des évolutions majeures depuis les 30 dernières années, et les formes galéniques proposées se sont diversifiées, afin de mieux répondre à leurs besoins. Libération prolongée, normale ou rapide, l'utilisation de chacune de ces formes repose sur des critères bien spécifiques et doit être faite en fonction de chaque situation. Or, si ce choix thérapeutique requiert une maîtrise parfaite des différentes formes galéniques de la part des soignants, l'adhésion, et donc la compréhension du patient, est également indispensable.

Pour accompagner médecin, personnel soignant et répondre à cette problématique, **Archimedes Pharma** met aujourd'hui à disposition **AlgoED®**, un nouveau support d'aide à l'information des patients, qui permettra d'**améliorer l'observance en facilitant la compréhension des patients**.

Réalisé en collaboration avec Jean-Gabriel Béchier, médecin algologue, Isabelle Bailly, infirmière douleur, Sophie Lacan, psychologue clinicienne, et développé par Archimedes Pharma, AlgoED® permet aux soignants de disposer d'un **support interactif**.

AlgoED® permet ainsi grâce à une suite animée de schémas, de renforcer le discours pédagogique et d'établir une corrélation entre l'analyse clinique de la douleur et la réponse thérapeutique adaptée.

Le malade et son entourage sont par ailleurs très demandeurs et accueillent favorablement ce type d'outil pédagogique.

En outre, l'implication et la responsabilisation du patient favorisent l'approbation du traitement et en garantit l'efficacité.

La phase d'apprentissage d'AlgoED® est courte et compatible avec le déroulement normal d'une consultation médicale ou infirmière.

A la fin de la présentation, un module d'impression permet de remettre au patient quelques-uns des schémas présentés et surtout un tableau dans lequel figurent les médicaments qui lui ont été prescrits.

Rappelons enfin qu' Archimedes Pharma propose **PecFent®, spray nasal de fentanyl pectiné**, indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Pour plus d'information, visitez : [www.ArchimedesPharma.com](http://www.ArchimedesPharma.com)

*D'après une conférence de presse de Archimedes Pharma*



**Zytiga® (acétate d'abiraterone)  
est disponible en pharmacie de ville  
depuis le 20 juin 2012.**

**Zytiga®**, premier inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, est indiqué **en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.**

Cette indication s'appuie sur les données d'un large essai clinique pivot de phase III (étude COU-AA-301<sup>(1)</sup>), randomisé, en double aveugle et contrôlé versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer si l'acétate d'abiraterone en association avec la prednisone ou la prednisolone, améliorerait la survie globale chez des patients atteints du cancer avancé métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC), dont la maladie avait évolué pendant ou à l'issue d'une chimiothérapie à base de docétaxel.

La prescription initiale de Zytiga® est hospitalière, valable 1 an et est réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Son renouvellement est non restreint.

Zytiga® est dispensé dans un flacon de 120 comprimés dosés à 250 mg. 4 comprimés à 250 mg par jour à prendre en une prise. Zytiga® doit être pris au moins 2 heures après le repas et aucun aliment ne doit être ingéré pendant au moins 1 heure après la prise.

Zytiga® doit être pris en association avec 10 mg de prednisone ou prednisolone.

Janssen est engagé dans le domaine des traitements hospitaliers en oncologie, en hématologie, en néphrologie et en chirurgie orthopédique au travers de produits majeurs tels : Eprex® - époïétine alfa (anti-anémique), Leustatine® - cladribine (antinéoplasique), Velcade® - bortezomib (antinéoplasique), et Durogesic® - fentanyl (analgésique opioïde).

#### Référence

1. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med* 2011; 364 (21) : 1995-2005.

D'après un communiqué de presse de Janssen

## Daiichi Sankyo – faits et chiffres



Daiichi Sankyo est issu de la fusion en 2005 des entreprises japonaises Daiichi et Sankyo. Avec un chiffre d'affaires de 8,55 milliards d'euros dont 670 millions en Europe et 30 488 collaborateurs (au 31 mars 2011) le groupe fait partie des 20 premières entreprises pharmaceutiques mondiales. Le siège du groupe se trouve à Tokyo et le siège européen à Munich (Allemagne).

#### Son objectif :

5 domaines thérapeutiques : le cardio-vasculaire (Sevikar et Sevikar HCT, edoxaban dans la fibrillation atriale), les pathologies infectieuses (lévofloxacine), l'hyperlipidémie (avec la pravastatine), les maladies thrombotiques avec l'antiagrégant plaquettaire prasugrel – Efient® et l'inhibiteur du facteur Xa edoxaban® et enfin l'oncologie.

#### En oncologie, 5 molécules émergent.

- Le tivantinib (ARQ197), dont le lancement est prévu fin 2014 dans le cancer du poumon non à petites cellules. C'est un inhibiteur du récepteur tyrosine kinase C-MET, actif par voie orale.

Durant l'ASCO 2012, un symposium lui était consacré en phase II dans le carcinome hépatocellulaire prétraité. Nous en rendons compte par ailleurs au sein de cette édition de *Réflexions en Médecine Oncologique*.

En outre, le recrutement de patients dans le cadre de l'essai de pivot de phase 3 MARQUEE dans le cancer bronchique non à petites cellules vient d'être terminé.

- Le CS1008 (tigatizumab) et le CS7017 (efatutazone) en phase II.
- L'U3 1287 et l'U3 1565 en phase I.

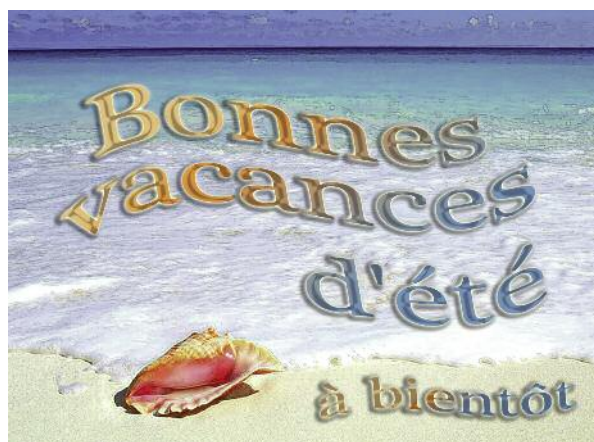
En France, Daiichi Sankyo est présidé par Franck Telmon, ancien directeur de la BU diabète et ostéoporose de Lilly.

En France et en Allemagne (siège européen), comme au Japon, Daiichi Sankyo poursuit sa croissance pour réaliser sa « **Vision 2015** » : être un « *Global Pharma Innovator* ».

L'acquisition de la société allemande U3, spécialisée dans la recherche contre le cancer (poumon, sein, côlon...) illustre également l'ambition d'être un groupe pharmaceutique leader, orienté vers la recherche.

Plus récemment, le groupe a acquis la société américaine Plexxikon et signé des accords de coopération avec les sociétés Kinaxo (Allemagne), BioInvent (Suède) et Pieris, pour la recherche et le développement de thérapies ciblées dans le domaine du cancer.

D'après une visite de presse en Allemagne organisée par Daiichi Sankyo







## L'afatinib efficace en première ligne chez des patients atteints de CBNPC porteurs de mutations de l'EGFR, dans une étude d'enregistrement

Les résultats de l'**étude de Phase III LUX-Lung 3** ont montré que des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) traités par l'afatinib, un nouvel inhibiteur irréversible de la famille ErbB, en première ligne, ont vécu presque un an avant que leur tumeur ne progresse (survie sans progression de 11,1 mois) comparé à seulement un peu plus de six mois (6,9 mois) chez ceux recevant la chimiothérapie standard (pémétrexed / cisplatine). Il est important de souligner que les patients traités par l'afatinib présentant les mutations les plus fréquentes de l'EGFR ont vécu plus d'un an sans progression de la maladie (de 13,6 mois) comparé à un peu plus de 6 mois dans le bras de chimiothérapie standard<sup>(1)</sup>.

Cette large étude d'enregistrement LUX-Lung 3 menée par **Boehringer Ingelheim** est la plus importante des études menées jusqu'à présent chez 345 patients atteints de CBNPC avancé avec des mutations de l'EGFR (ErbB1) en première ligne. Le critère principal a été la survie sans progression.

« Non seulement l'étude LUX-Lung 3 a atteint son objectif principal, mais elle a également montré que l'afatinib, en particulier chez les patients présentant les mutations les plus fréquentes de l'EGFR, **double pratiquement la durée de survie sans progression** par rapport à une chimiothérapie standard », a commenté le professeur James Chih-Hsin Yang, (Taipei, Taiwan) et investigateur principal de l'étude LUX-Lung 3.

Les événements indésirables les plus fréquents associés à un traitement par l'afatinib ont été la diarrhée et les affections cutanées. Conformément aux données des précédentes études, ces événements indésirables, liés à l'inhibition de l'EGFR, étaient prévisibles, gérables et réversibles. Ils n'ont que rarement entraîné une interruption du traitement.

Afin d'explorer de façon plus approfondie le potentiel de l'afatinib comme traitement du CBNPC, **Boehringer Ingelheim** a initié deux nouvelles études destinées à comparer l'afatinib à d'autres thérapies ciblées. Les deux études sont actuellement en phase de recrutement des patients. **L'étude de phase IIb LUX-Lung 7** évalue l'afatinib par rapport au **géfitinib** en traitement de première ligne chez des patients atteints de CBNPC porteurs de mutations de l'EGFR. **L'étude de phase III LUX-Lung 8** évalue l'afatinib par rapport à l'**erlotinib** en traitement de deuxième ligne du CBNPC épidermoïde.

### À propos de l'afatinib

L'afatinib est un inhibiteur irréversible de la famille ErbB qui inhibe la transduction des signaux de tous les récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille ErbB<sup>(2)</sup>, qui jouent un rôle essentiel dans la croissance et la dissémination des cancers les plus invasifs et des cancers associés à une mortalité élevée (cancers du poumon, du sein et de la tête et du cou). L'afatinib est actuellement en phase III de son développement clinique dans le cancer du sein et les cancers de la tête et du cou.

### Boehringer Ingelheim en oncologie

Le champ actuel des recherches porte sur des composés ciblant trois domaines : l'inhibition de l'angiogenèse, l'inhibition de la transduction des signaux et l'inhibition des kinases du cycle cellulaire. **Le nintédanib (BIBF 1120)**, un inhibiteur de l'angiogenèse, est actuellement en phase III de son développement clinique dans le CBNPC et le cancer de l'ovaire. Dans le domaine de l'inhibition des kinases du cycle cellulaire, **Boehringer Ingelheim** développe un inhibiteur de la polo-like kinase 1 (Plk1), **le volasertib**, une protéine participant au processus de la division cellulaire. Le composé est en phase II de développement pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde.

### Références

1. Abstract no: LBA7500, LUX-lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. Oral Presentation at 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012.
2. Jang, T.W. et al. 2009. EGFR and KRAS Mutations in Patients With Adenocarcinoma of the Lung. *The Korean Journal of Internal Medicine*, March; 24(1), pp. 48–54.

D'après un communiqué de presse de **Boehringer Ingelheim**



## Zelboraf® (vemurafenib) en monothérapie chez des patients adultes souffrant de mélanome BRAF V600-positif non résecable ou métastatique

Roche lance en France le 1<sup>er</sup> traitement personnalisé permettant d'améliorer significativement la survie des personnes souffrant de **mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF**.

Ce lancement fait suite à l'homologation le 17 février dernier par la Commission européenne de **Zelboraf® (vemurafenib)** en monothérapie chez des patients adultes souffrant de mélanome BRAF V600-positif non résecable ou métastatique, forme la plus agressive de cancer de la peau.

Le vemurafenib a été conçu pour cibler et inhiber des formes mutées de la protéine BRAF que l'on retrouve dans environ la moitié des cas de mélanome. L'arrivée de Zelboraf® constitue une réelle avancée dans la prise en charge de ce type de cancer qui ne disposait alors que d'un nombre très restreint d'options thérapeutiques et qui n'avait pas connu d'avancées significatives au cours des 30 dernières années.

En France pour l'année 2011, on estime à 9 780 le nombre de nouveaux cas de mélanome, un quart de ces mélanomes se trouvant à un stade avancé de la maladie. Plus souvent chez la femme que chez l'homme, ce cancer est dans notre pays en constante augmentation (entre 95 et 2005 : augmentation de l'incidence de 21 % chez l'homme et de 13 % chez la femme).

Lors d'études cliniques pivots, Zelboraf® s'est avéré capable d'entraîner un bénéfice thérapeutique tant chez des personnes non précédemment traitées que déjà traitées pour un mélanome avancé testé positif à une mutation V600 du gène BRAF.

- Dans l'analyse intermédiaire de l'étude de phase III BRIM3, prévue au protocole, **le risque de décès a été réduit de 63 %**, par rapport à celles ayant reçu un traitement standard de première ligne, la dacarbazine.
- Dans une analyse *post hoc* avec un suivi plus long Zelboraf® s'est avéré avoir significativement **amélioré la survie par rapport à un traitement standard de première ligne**, avec une survie globale médiane de 13,2 mois contre 9,6 mois.
- Zelboraf® est associé également à **une amélioration significative de la survie sans progression** comparativement à la dacarbazine chez les patients non préalablement traités : 5,3 mois *versus* 1,6 mois.
- Un bénéfice a également été montré chez des patients déjà traités de **l'étude de phase II BRIM2 avec un taux de réponse globale de 53 %**. Les données publiées dans le NEJM du 23 février 2012 montrent que la médiane de survie des patients traités par Zelboraf® était de 15,9 mois.

### Les études pivots BRIM3 et BRIM2 : la France largement impliquée dans le développement clinique

L'étude BRIM3 est une étude mondiale de phase III, multicentrique, randomisée, menée en mode ouvert avec groupe témoin. Elle a comparé Zelboraf® à la dacarbazine, chimiothérapie standard, chez 675 patients avec mélanome BRAF V600-E-positif non résecable ou métastatique, n'ayant pas encore été traités. **En France, 10 centres investigateurs** ont été impliqués dans le développement clinique du vemurafenib avec plus d'une centaine de patients inclus dans cet essai de phase III. L'étude BRIM2 est une étude mondiale multicentrique ouverte de phase II à un bras, qui a recruté 132 patients souffrant de mélanome métastatique BRAF V600-E-positif ayant déjà été traités.

### Profil de tolérance de Zelboraf®

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>30 %) avec le vemurafenib ont été les suivants : arthralgies, fatigue, éruption cutanée, réaction de photosensibilité, nausées, alopecie et prurit. Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été très fréquemment rapportés et le plus souvent traités par exérèse locale. Actuellement, plus de 2000 personnes présentant un mélanome métastatique BRAF V600-positif déjà traité ou non sont suivis dans une étude mondiale de la tolérance au vemurafenib.

### Zelboraf® en pratique

Zelboraf®, petite molécule – inhibiteur de kinase est une thérapie ciblée par voie orale, indiquée en monothérapie chez des patients adultes souffrant de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène BRAF. Elle est soumise à prescription hospitalière.

La dose recommandée est de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) 2 fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1 920 mg). La première dose doit être prise le matin et la seconde le soir environ 12 heures plus tard. Chaque dose doit être prise de la même manière matin et soir, soit toujours au cours d'un repas, soit toujours en dehors d'un repas. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

*D'après une conférence de presse de Roche*

## Etude de Phase III

**Les patients atteints de la principale forme de cancer du poumon vivent plus longtemps avec Alimta® en traitement de maintenance de continuation**

**E**li Lilly vient d'annoncer les résultats définitifs de l'**étude PARAMOUNT**, essai de Phase III avec **Alimta® (pemetrexed injectable) en traitement de maintenance de continuation**, démontrant une amélioration de la survie globale chez les patients atteints de **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde localement avancé ou métastatique** traités par Alimta® en traitement de maintenance de continuation et dont la maladie n'avait pas progressé après un traitement d'induction par Alimta® + cisplatine. Les résultats de l'étude PARAMOUNT ont été présentés le lundi 4 juin 2012, au 48<sup>ème</sup> congrès annuel de l'ASCO.

Les résultats définitifs de cette étude multicentrique, en double aveugle contre placebo, ont mis en évidence une réduction statistiquement significative de 22 % du risque de décès (RR=0,78). La médiane de survie globale des patients a été de 13,9 mois depuis la randomisation (16,9 mois depuis le début de la chimiothérapie d'induction) dans le groupe "traitement de maintenance par Alimta®", contre 11 mois depuis la randomisation (14 mois depuis le début de la chimiothérapie d'induction) dans le groupe placebo.

Au total, **939 patients** atteints de CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique ont été inclus dans l'étude et ont reçu Alimta® (500 mg/m<sup>2</sup> au premier jour d'un cycle de 21 jours en association avec une chimiothérapie d'induction par cisplatine).

Tous les patients ont également reçu de la vitamine B12, de l'acide folique et de la dexaméthasone.

En terme de **tolérance**, les taux d'événements indésirables les plus sérieux (grade 3/4) observés dans le groupe Alimta® *versus* placebo étaient de 12,5 % vs 0,6 % (EI biologiques) et de 11,4 % vs 4,4 % (EI cliniques). Les EI de grade 3/4 les plus fréquents observés dans le groupe Alimta® étaient l'anémie (6,4 %) la fatigue (4,7 %) et la neutropénie (5,8 %). Les taux de sortie d'étude pour cause d'EI étaient de 10,3 % sous Alimta® et de 4,4 % sous placebo.

Les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique d'**histologie épidermoïde** n'ont pas été inclus dans l'étude PARAMOUNT, car Alimta® ne s'est pas montré efficace dans cette population de patients par rapport aux comparateurs dans les précédentes études.

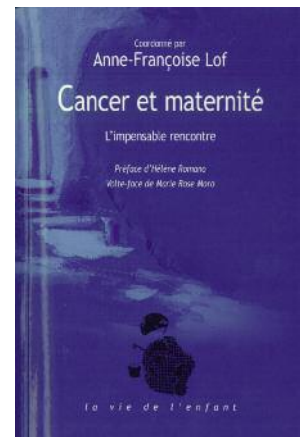
*D'après un communiqué de presse de Eli Lilly*

## LU POUR VOUS...

### Cancer et maternité. L'impensable rencontre

Coordonnée par Anne-Françoise Lof

Il s'agit du premier ouvrage en France à aborder la complexité des impacts psychiques de ces temporalités entrecroisées : celles d'un diagnostic de cancer maternel effectué pendant la grossesse ou la 1<sup>ère</sup> année de vie du bébé. Il s'ouvre sur quatre témoignages de jeunes mères, suivis d'écrits théoriques et cliniques de professionnels : gynécologues-obstétriciens, oncologues, pédiatres, sages-femmes, « pys » en maternité, en oncologie, en libéral, en crèche, en unité petite enfance et parentalité. L'objectif est de "co-penser" l'impensable simultanéité vie-mort et de proposer aux professionnels susceptibles d'être un jour à leur tour confrontés à cette problématique, des pistes pour une prise en charge plus adaptée de ces femmes et de leurs familles.



**Anne-Françoise Lof** est psychologue clinicienne. Elle exerce en crèches et en relais d'assistantes maternelles (RAM).

Avec la participation de : Nicole Alby, Anne-Marie Chabert, Fabrice Cneude, Danièle Delouvin, Marc Espie, Fabienne Galley-Raulin, Mylène Garo, Isabelle Gremillet, Marie-Rose Moro, Laurent Pannequin, Raphaël Riand, Hélène Romano, Silke Schauder, Jacqueline Wendland.

14 x 22 – 264 pages – 28 €

Collection « La vie de l'enfant », dirigée par Sylvain Missonnier  
Editeur : érès

## RENCONTRES...

### Croisière Rêve d'Enfance 2012, c'est le grand départ !

**Rêve d'Enfance** a organisé pour la 10<sup>ème</sup> année consécutive deux croisières autour de la Corse pour 33 enfants et adolescents en rémission, du 18 au 27 juin dernier, de Porto Vecchio à Ajaccio via Bonifacio et Propiano.

Rêve d'enfance est une association Loi 1901 fondée en Septembre 2001 par douze étudiants d'HEC désireux d'accompagner des enfants atteints de leucémies, de cancers, ou en rémission sur le chemin d'une guérison totale.

Pendant la croisière, la maladie n'est plus un tabou. L'enfant s'occupe de la navigation, du ménage, de la cuisine, ce qui lui permet de retrouver confiance en lui et de retrouver son autonomie ; il tisse enfin des liens d'amitié avec les autres enfants, les skippers et profite alors d'un dépaysement total.

Contacts :

Présidente : Solène Weston Smith : [solene.weston-smith@hec.edu](mailto:solene.weston-smith@hec.edu) - 06 86 84 08 82  
Secrétaire Général : Augustin Josa : [augustin.josa@hec.edu](mailto:augustin.josa@hec.edu) - 06 84 21 79 43

*D'après un dossier de presse de Rêve d'Enfance*