


RéfleXions

en Médecine Oncologique

39

avril
2010
Tome 7

-  **Thérapeutique**
Point sur les traitements systémiques
des adénocarcinomes endométriaux
de stade avancé ou en rechute
-  **Cancer poumon**
Particularités des cancers
pulmonaires féminins
-  **Congrès**
ASCO GU 2010
morceaux choisis
-  **Savoir prescrire**
Fiche pratique
traiter par...évérolimus (Afinitor®)

Dossier

Cancer du côlon localisé



Coordination scientifique :
Michel Ducreux

ISSN : 1767-655X



MICHEL DUCREUX

Chef de l'Unité de Cancérologie Digestive- Institut Gustave Roussy- Villejuif

Le cancer du côlon avec 38 000 nouveaux cas par an en France reste un problème majeur de santé publique et d'autant que la guérison n'est obtenue que dans 55% des cas environ.

Ces quinze dernières années, toutes les techniques mises en œuvre pour le diagnostic et le traitement de ce cancer ont évolué de manière rapide entraînant des bénéfices directs pour les patients. En outre, le dépistage est maintenant généralisé en France.

Compte tenu de l'ensemble de ces évolutions il apparaissait tout à fait indispensable de faire le point sur cette pathologie et c'est l'objet de deux articles qui paraissent dans ce numéro.

Afin d'éviter les mises au point habituelles sur l'efficacité des nouvelles thérapeutiques telles que les thérapies ciblées qui ont fait couler beaucoup d'encre, nous nous sommes attachés à une vision plus originale : quel patient faut-il en pratique adresser à la consultation d'oncogénétique et quels ont été les progrès récents de la chirurgie ? Les auteurs de ces deux articles ont été choisis pour leur connaissance de la question et leurs qualités pédagogiques ce qui permettra au lecteur, j'en suis sûr, d'en tirer un profit immédiat et durable. Ceci est d'autant plus important qu'il ne faudrait pas banaliser la prise en charge de ce cancer fréquent, qui nécessite rigueur, bonnes connaissances de la littérature fort abondante, et multidisciplinarité de tous les instants afin de donner au patient les meilleures chances.

C'est à ce prix que la mortalité par cancer du côlon continuera à diminuer dans les années à venir.

Bonne lecture.

Bulletin d'abonnement

R flectiXions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

 **Déductible de vos frais professionnels**

4
Crédits
FMC
par an

**Créditez votre FMC :
Abonnez-vous**

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

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

Bulletin à retourner à :

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

Médecin

Institution

Interne/Étudiant (joindre un justificatif)

Etranger (Dom-Tom inclus)

☐ 1 an : 50 €

☐ 1 an : 70 €

☐ 1 an : 30 €

☐ 1 an : 63 €

☐ 2 ans : 80 €

☐ 2 ans : 120 €

☐ 2 ans : 55 €☐ 2 ans : 100 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de IBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

Nº: | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | |

Date d'expiration : | | | |

Signature :

N°39 - Tome 7 - avril 2010 - RéfleXions en Médecine Oncologique | 3

RÉDACTEURS EN CHEF

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 2^{ème} trimestre 2010

Adhérent au CESSIM

SOMMAIRE

3 Edito ————— Michel Ducreux

DOSSIER

CANCER DU CÔLON LOCALISÉ

5 Prise en charge chirurgicale du cancer du côlon :
critères de qualité ————— Sébastien Gaujoux, Frédéric Bretagnol, Yves Paris

8 Quand adresser un patient
en consultation d'oncogénétique digestive ? ————— Olivier Caron, David Malka

CANCER POU MON

11 Particularités des cancers pulmonaires féminins ————— Jean Trédaniel et coll

PSYCHO-ONCOLOGIE

14 Décision thérapeutique sous influence :
l'intérêt du travail interdisciplinaire ————— Benoît Lorne

THÉRAPEUTIQUE

18 Point sur les traitements systémiques des adénocarcinomes endométriaux
de stade avancé ou en rechute ————— C. Lhomme, M. Sire, P. Pautier

CONGRÈS

24 ASCO GU 2010 - morceaux choisis ————— L. Albiges, Y. Lorient, C. Massard

SAVOIR PRESCRIRE

30 Fiche pratique - traiter par...évérolimus (Afinitor®) ————— François Goldwasser

3 ABONNEMENT

COMITÉ DE RÉDACTION

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

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

Prise en charge chirurgicale du cancer du côlon : critères de qualité

SÉBASTIEN GAUJOUX, FRÉDÉRIC BRETAGNOL, YVES PANIS

Service de chirurgie colo-rectale, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif (PMAD)
Hôpital Beaujon, Clichy, France

résumé

Le cancer du côlon est une pathologie fréquente, touchant en France environ 22000 nouveaux patients chaque année. La chirurgie reste à ce jour le seul traitement potentiellement curatif, et ses critères de qualité sont aujourd'hui bien codifiés, et édités sous forme de recommandations par les sociétés savantes (SNFGE, SFCD). La chirurgie doit associer une marge longitudinale de section colique d'au moins 5 cm de part et d'autre de la tumeur, une ligature des vaisseaux à leur origine, avec un curage emportant au moins 12 ganglions. Dans les cancers du côlon localisés, la voie d'abord laparoscopique donne des résultats en terme de survie sans récurrence et de survie globale équivalents à ceux observés par voie ouverte, avec des résultats post-opératoires à court terme sensiblement meilleurs.

mots-clés

Cancer du côlon,
Critères de qualité,
Coelioscopie

Le cancer du côlon en France

Le cancer du côlon touche en France 22000 nouveaux patients par an (sur un total de 36000 cancers colorectaux), et son incidence est en augmentation depuis les 20 dernières années. Si l'espérance de vie à 5 ans, tous stades confondus, est de plus de 50%, il représente toujours la deuxième cause de mortalité par cancer en France. La chirurgie reste à ce jour le seul traitement potentiellement curatif, l'application de critères de qualité stricts dans sa prise en charge est donc un objectif majeur de santé publique. Nous excluons du cadre de cet article : les cancers du rectum, les cancers en occlusion, avec métastases synchrones, sur maladie inflammatoire chronique de l'intestin, et dans le cadre de syndromes familiaux, qui relèvent de prises en charge spécifiques. Les recommandations du thésaurus de cancérologie digestive (<http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-Thesaurus-cancerologie>), les recommandations de la SFCD concernant les soins péri-opératoires⁽¹⁾, les indications de la coelioscopie⁽²⁾, ou les pratiques chirurgicales⁽³⁾ font références en ce qui concerne les critères de qualité dans la prise en charge chirurgicale du cancer du côlon.

Critères de qualités de la prise en charge chirurgicale d'un cancer du côlon localisé

Le bilan pré-opératoire

Doit comporter un interrogatoire avec recherche de prédisposition génétique, et un examen clinique attentif. Une coloscopie (avec biopsie et examen anatomo-pathologique) précisant la localisation et le siège de la lésion par rapport à la marge anale (même si dans la pratique ces mesures sont souvent prise en défaut) est nécessaire avant toute intervention chirurgicale. En cas de lésion de petite taille, un tatouage de la lésion peut s'avérer utile en per-opératoire (et en particulier si un abord coelioscopique est envisagé). Si la coloscopie était incomplète en pré-opératoire, il est recommandé d'en réaliser une dans les 6 mois post-opératoires. Un scanner injecté thoraco-abdomino-pelvien à la recherche de métastases à distance, et un dosage de l'ACE (accord d'expert) complètent ce bilan.

■ Nutrition et immunonutrition pré-opératoire

Si une nutrition artificielle standard est inutile chez les patients non ou peu dénutris, une immunonutrition entérale (de type Oral Impact®) d'une semaine, est recommandée en pré-opératoire chez tous les patients soumis à une chirurgie digestive majeure, et/ou une chirurgie pour cancer digestif.

■ La préparation colique

En chirurgie colique, tous les essais randomisés et méta-analyses sont concordants pour affirmer que la préparation colique par polyéthylène glycol (PEG) est au mieux inutile, au pire délétère, augmentant les complications anastomotiques et infectieuses post-opératoires. Il est donc aujourd'hui recommandé de ne plus préparer les malades. Ces recommandations, en l'absence d'étude de niveau de preuve suffisant ne sont pas applicables à la chirurgie rectale.

■ La chirurgie

> **Exploration** : une exploration complète de la cavité abdominale doit précéder le geste de résection, avec notamment en cas de suspicion de métastases hépatiques, la réalisation d'une échographie per-opératoire et de biopsies si nécessaire.

> **Curage ganglionnaire** : Si la ligature « première » des vaisseaux n'est pas recommandée de manière systématique, mais une ligature des vaisseaux à leur origine est nécessaire afin de permettre l'examen d'un maximum de ganglions, et un meilleur staging.

> **Tube digestif** : une marge longitudinale de section colique d'au moins 5 cm de part et d'autre de la tumeur est recommandée, de même en cas d'envahissement loco-régional l'exérèse doit être effectuée de façon monobloc, sans effraction tumorale.

> **Place de la cœlioscopie** : Il est tout d'abord utile de rappeler que le choix de la voie d'abord, ne doit ni changer les indications, ni les critères de qualité techniques ou oncologiques. Initialement très débattue, la colectomie par voie laparoscopique pour cancer fait aujourd'hui l'objet d'un large consensus basé sur des essais prospectifs randomisés de qualités⁽⁴⁾. En ce qui concerne les résultats carcinologiques, on note une équivalence des résultats en terme de survie sans récurrence ou de survie globale, de la chirurgie laparoscopique comparée à la chirurgie ouverte, avec d'un point de vue technique un nombre de ganglion et des marges identiques quelques soient la voie d'abord utilisées. Du point de vue des

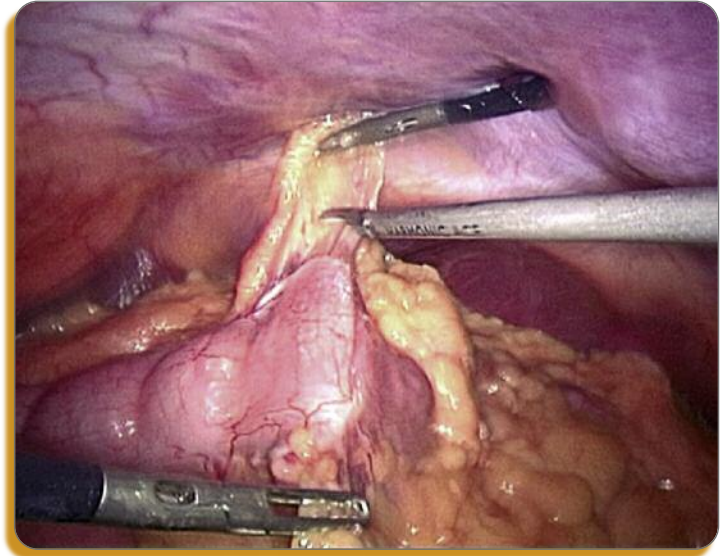


Figure 1 : Colectomie laparoscopique



Figure 2 : Pièce de colectomie pour cancer

résultats post-opératoires à court terme, si la morbidité et la mortalité globale ne semblent pas affecté par le choix de la voie d'abord, il semble exister un avantage à la laparoscopie en ce qui concerne la fonction respiratoire, les douleurs post-opératoires, la durée de reprise du transit et d'hospitalisation. Cependant ces résultats ne peuvent en l'état actuel des connaissances être étendus aux cancers du côlon transverse ou aux cancers T4, c'est à dire envahissant les organes de voisinage. Il faut par ailleurs noter que la chirurgie laparoscopique pour cancer du côlon, ne doit être pratiquée que par des

équipes chirurgicales déjà rompues à la chirurgie colique pour lésions bénignes.

■ Les soins post-opératoires

> **Transfusion sanguine** : en chirurgie réglée pour cancer du côlon localisé, il est maintenant exceptionnel d'avoir recours à des transfusions, et celles-ci doivent être évitées dans la mesure du possible en raison du risque de morbidité opératoire associé, et d'un possible effet délétère sur les résultats oncologiques à long terme.

> **Réalimentation** : en l'absence de complication, la réalimentation orale doit être précoce et progressive dès le lendemain de l'intervention, et il est aujourd'hui recommandé de ne pas utiliser d'aspiration digestive par sonde naso-gastrique.

■ Analyse anatomo-pathologique

Pour une analyse de qualité, le pathologiste doit disposer d'un minimum de renseignement clinique accompagnant la feuille de demande d'examen. Il est recommandé que le pathologiste utilise des comptes-rendus anatomo-pathologiques standardisés, comme ceux édités par la Société Française de Pathologie (<http://www.sfpathol.org>). Le compte rendu doit comprendre au minimum :

- **la description macroscopique de la pièce** : localisation, distance par rapport aux limites d'exérèse.
- **une description microscopique** : Type histologique, stadification TNM (la classification de Dukes ne devant plus être employée). Nombre total de ganglions lymphatiques examinés et nombre de ganglions métastatiques, sachant que l'examen

d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé. Description de la présence d'embols vasculaires tumoraux et/ou d'engainements tumoraux péri-nerveux.

Conclusion

La chirurgie colique pour cancer du côlon localisé est aujourd'hui une chirurgie standardisée, dont les critères de qualités sont bien définis. La qualité de la prise en charge chirurgicale initiale étant un critère pronostic majeur, il est important que ces critères soient strictement respectés. Il est aussi important de noter en 2010, que la chirurgie coelioscopique est maintenant validée dans la prise en charge des cancers du côlon localisés, ayant démontré des résultats oncologiques à distance au moins aussi bons que ceux obtenus par voie ouverte. ■

Points clés

Pour la chirurgie colique du cancer du côlon localisé :

- la préparation colique n'est pas recommandée.
- La ligature des vaisseaux à leur origine est recommandée.
- Une marge longitudinale de section colique d'au moins 5 cm de part et d'autre de la tumeur est recommandée.
- L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé.
- La coelioscopie est une voie d'abord validée dans la prise en charge des cancers coliques localisés, avec des résultats oncologiques à distance équivalents à ceux obtenus par voie ouverte.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Mariette C, Alves A, Benoist S, et al. [Perioperative care in digestive surgery]. *J Chir (Paris)* 2005; 142(1):14-28.
2. Peschaud F, Alves A, Berdah S, et al. [Indications for laparoscopy in general and gastrointestinal surgery. Evidence-based recommendations of the French Society of Digestive Surgery]. *J Chir (Paris)* 2006; 143(1):15-36.
3. Slim K, Blay JY, Brouquet A, et al. [Digestive oncology: surgical practices]. *J Chir (Paris)* 2009; 146 Suppl 2:S11-80.
4. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007; 142(3):298-303.

Quand adresser un patient en consultation d'oncogénétique digestive ?

OLIVIER CARON, DAVID MALKA

Comité d'Oncogénétique, Institut Gustave Roussy, Villejuif

résumé

La consultation d'oncogénétique a pour objectifs l'identification d'une prédisposition au cancer, afin d'adapter la prise en charge du sujet adressé et de ses apparentés. En cancérologie digestive, plusieurs prédispositions sont identifiables. A partir de caractéristiques individuelles ou familiales et/ou d'un phénotype tumoral, une démarche oncogénétique peut être enclenchée. Selon les chiffres de l'Institut National du Cancer, il existe à l'heure actuelle un sous-diagnostic patent des prédispositions aux tumeurs digestives. L'amélioration de leur détection en amont par le gastroentérologue, l'oncologue, le chirurgien ou le généraliste est prioritaire et est inscrit dans les mesures 14.3 et 23.3 du Plan Cancer 2009-2013. D'une manière générale, deux éléments doivent faire évoquer une prédisposition : le jeune âge au diagnostic d'un cancer et l'accumulation de cancers ou de tumeurs dans la famille.

mots-clés

Cancer colorectal,
Prédisposition,
Syndrome de Lynch,
Polyposes,
APC,
MYH

Les particularités de la consultation d'oncogénétique

Cette étape indispensable nécessite un interrogatoire très rigoureux insistant sur les antécédents familiaux du sujet. A cette occasion peuvent lui revenir en mémoire des épisodes douloureux. Il est également fréquent que le sujet, cherchant des informations complémentaires en interrogeant ses proches, découvre une histoire familiale inattendue. En outre, considérer son patrimoine génétique pour évaluer son propre risque de cancer n'est pas chose évidente. En conséquence, le cadre juridique prévoit que cette démarche soit volontaire et qu'une consultation d'information soit réalisée avant toute prescription de test génétique. Dans notre expérience, au moins 20% des sujets qui se voient proposer une consultation d'oncogénétique ne la réalisent pas.

Les sites de consultation d'oncogénétique sont encore peu nombreux. Suite à plusieurs appels à projets de l'Institut National du Cancer, un réseau couvre, à de rares exceptions près, l'intégralité du territoire national. Dans chaque région, une consultation est présente, associée le cas échéant à des sites de consultation avancée dans des établissements périphériques (pour trouver une consultation : www.e-cancer.fr/oncogenetique ou http://www.fnclcc.fr/fr/ggc/speciales/Annuaire_Gp-Genetique-Cancer.pdf).

Idéalement, la démarche est initiée chez le sujet chez lequel la suspicion de prédisposition est la plus évidente : cancer à l'âge le plus précoce dans la famille ou forme inhabituelle. Il est indispensable qu'un maximum d'informations soit transmis à l'oncogénéticien à cette occasion (comptes rendus anatomopathologiques, notamment concernant les polypes,...). L'histoire familiale est récapitulée sur un arbre généalogique, étendu aux apparentés au second degré et aux cousins. A partir de ces données, vérifiées dans toute la mesure du possible, l'hypothèse d'une prédisposition est évaluée. Le cas échéant, l'indication d'analyse de gènes est retenue.

Si cette analyse débouche sur l'identification d'une mutation, cette anomalie peut être cherchée chez les apparentés (s'ils le souhaitent) afin d'évaluer leur propre risque et de proposer une surveillance à ceux qui en auront hérité. Les autres seront rassurés : leur risque de cancer rejoint celui de la population générale. Lorsqu'aucune anomalie n'est identifiée, la suspicion de prédisposition ne peut le plus souvent être totalement écartée et une surveillance doit être proposée chez tous les apparentés, sans connaître leur niveau de risque individuel ni qui est réellement concerné.

Le syndrome de Lynch

(ou HNPCC : *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*)

Il associe risque de cancers colorectal et gynécologiques (endomètre, ovaire), et dans une moindre mesure des voies urinaires, des voies biliaires, de l'estomac et du pancréas (**tableau 1**). La définition clinique repose sur les critères donnés lors d'une conférence de consensus à Amsterdam en 1999, récemment modifiés (critères d'Amsterdam II ; **encadré 1**^[1]).

Critères d'Amsterdam^[1]

- Au moins 3 cas de cancer colorectal (Amsterdam I) ou de cancers du spectre du syndrome de Lynch (Amsterdam II),
- chez des apparentés au premier degré, sur au moins deux générations successives,
- dont au moins un diagnostiqué avant 50 ans,
- une polypose adénomateuse familiale ayant été exclue.

Critères de Bethesda révisés^[4]

Une recherche d'instabilité des microsatellites devrait être effectuée dans les cas suivants :

- Cancer colorectal diagnostiqué avant 50 ans, ou avant 60 ans si histologie évocatrice (infiltrats lymphocytaires, réaction « Crohn's-like », différenciation mucineuse ou en bague à chaton, forme médullaire)
- Cancers multiples (synchrone ou métachrones) du spectre du syndrome de Lynch chez un même patient (quel que soit l'âge)
- Cancer colorectal chez un patient, avec antécédents familiaux de cancer(s) du spectre du syndrome de Lynch :
 - chez au moins un apparenté au premier degré (au moins un des cancers a été diagnostiqué avant 50 ans),
 - ou chez au moins deux apparentés au premier ou second degré (quel que soit l'âge).

Encadré 1 : Syndrome de Lynch : critères diagnostiques

Les situations suivantes relèvent d'une consultation d'oncogénétique :

- Toute famille ou individu présentant deux cancers du spectre du syndrome de Lynch, dont un cas diagnostiqué avant 50 ans
- Tout individu atteint de plus de 10 adénomes
- Tout cancer colorectal diagnostiqué avant 45 ans

Adresser prioritairement la personne chez laquelle la probabilité de prédisposition est la plus grande

Encadré 2 : Ce qu'il faut retenir

Le syndrome résulte d'une anomalie d'un des gènes de réparation des mésappariements post-réplicatifs de l'ADN (gènes MMR, pour *MisMatch Repair*) : MLH1, MSH2, MSH6 et rarement PMS2.

Organe/tissu	Risque cumulé sur l'existence (%)
Côlon/rectum	30-60
Endomètre	15-40
Urothélium	5-8
Ovaires	5-9
Estomac	2 (< 10)
Intestin grêle	3-5
Peau (syndrome de Muir-Torre) Kérato-acanthomes Tumeurs sébacées bénignes ou malignes	?
Gliome	3

Tableau 1 : Spectre du syndrome de Lynch

Une mutation d'un de ces gènes peut être détectée par des tests de précriblage réalisés sur la tumeur : perte d'expression de la protéine concernée par immunohistochimie (IHC), instabilité des marqueurs microsatellites tumoraux (phénotype MSI : *Microsatellite Instability* ou RER : *Replication Error*). La transmission à la génération suivante se fait selon le mode autosomique dominant : chaque descendant a une probabilité de 50% d'hériter de l'anomalie génétique, quel que soit son sexe et le sexe du parent. Il est fréquent que plusieurs générations présentent des cancers.

Pour référer un patient en consultation d'oncogénétique, il est d'usage de retenir comme critère(s) de suspicion de syndrome de Lynch :

- Soit la survenue, dans une famille ou chez un même individu, d'au moins deux cas de cancer du spectre du syndrome de Lynch, dont un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans. Certaines caractéristiques tumorales (cancer colique proximal, type médullaire, mucineux ou colloïde muqueux, ou avec cellules en bague à chaton, caractère peu différencié, présence d'un infiltrat lymphocytaire avec réaction « Crohn-like ») sont évocatrices mais ne constituent pas à elles seules une indication de consultation ;
- Soit la survenue d'une tumeur du spectre avant l'âge de 60 ans et présentant les stigmates évocateurs (perte d'expression en IHC, phénotype MSI). Toute tumeur du spectre diagnostiquée avant l'âge de 50 ou 60 ans devrait donc mener à la réalisation d'un test de précriblage.

Polyposes adénomateuses

Elles s'inscrivent dans deux cadres différents sur le plan génétique.

La forme la plus connue, mais la moins fréquente, résulte d'une mutation constitutionnelle dans le gène APC. Les sujets porteurs développent soit une forme profuse (100 à plusieurs milliers d'adénomes), en règle précoce (dès l'entrée dans l'adolescence), soit une forme atténuée (10 à 100 adénomes), en règle plus tardive (âge adulte). Ils présentent très fréquemment des signes extra-rectocoliques (polypose glandulo-kystique gastrique, sans risque de dégénérescence, adénomes duodénaux, voire parfois gastriques ou grêles) ou extra-digestifs (hypertrophie bilatérale de l'épithélium pigmenté rétinien, quasi-pathognomonique, tumeurs desmoïdes, anomalies dentaires, ostéomes, tumeurs cutanées)^[2].

La polypose adénomateuse associée aux mutations du gène MYH, plus volontiers atténuée (entre cinq et 100 polypes), peut toucher également le duodénum, mais il ne semble pas y avoir d'atteintes extra-digestives très évocatrices. Des polypes hyperplasiques peuvent parfois être associés. L'originalité est le mode de transmission autosomique récessif : une mutation des deux exemplaires (allèles) du gène est nécessaire pour que le phénotype apparaisse. Ces familles présentent un ou plusieurs cas de polypose dans une même fratrie, mais en règle générale pas dans les générations précédentes et suivantes^[3].

Si l'indication de consultation d'oncogénétique ne pose pas de problèmes pour les polyposes adénomateuses profuses, elle est plus délicate pour les formes atténuées. De manière non consensuelle, on peut retenir le seuil de 10 adénomes (authentifiés histologiquement) à partir duquel la consultation d'oncogénétique est indiquée.

Des mutations bialléliques de MYH ont été décrites en l'absence d'adénomes chez des patients atteints de cancer colorectal à un âge inférieur à 45 ans. De même, des syndromes de Lynch ont été diagnostiqués en l'absence d'antécédents familiaux

chez des sujets dont le cancer a été diagnostiqué avant 45 ans. La réalisation d'une consultation d'oncogénétique est donc raisonnable devant tout cancer colorectal diagnostiqué avant 45 ans.

Autres indications de consultation d'oncogénétique digestive

Le diagnostic de polypes d'histologie inhabituelle peut nécessiter un avis génétique : polypes de Peutz-Jeghers, surtout si associés à une lentiginose péri-orificielle, polypes juvéniles multiples.

L'association de plusieurs cancers de l'estomac diffus à cellules indépendantes dans une même famille ou un cas isolé diagnostiqué avant 40 ans orientent vers une mutation du gène CDH1 (E-cadhérine).

Enfin, l'association de plusieurs cas familiaux de cancer du pancréas, exclusifs ou associés à d'autres cancers (sein, mélanome) fait suspecter une prédisposition.

Conclusion

Le spécialiste ou le généraliste ont une place indispensable dans l'identification des prédispositions. Les différentes situations décrites ci-dessus doivent faire proposer une consultation en oncogénétique. Certains tests (MSI, IHC MMR) peuvent être réalisés au moment du diagnostic de cancer. Au-delà de ces contextes stéréotypés, toute situation inhabituelle peut justifier au minimum une demande d'avis sur dossier à un oncogénéticien. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et coll. New clinical criteria for hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1453-1456.
2. Nielsen M, Joerik-van de Beld MC, Jones N, et coll. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients with MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 471-476.
3. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et coll. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008 ; 57 : 704-713.
4. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et coll. Revised Bethesda Guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 261-268.

Particularités des cancers pulmonaires féminins

JEAN TRÉDANIEL, SIHEM SEBBAGH, LIONEL STAUDACHER,
SÉBASTIEN BUCQUET, LUIS TEIXEIRA

Unité de cancérologie thoracique, Hôpital Saint-Louis Paris - Université Paris 7

résumé

L'augmentation continue de la mortalité par cancer bronchique chez la femme française est un des principaux problèmes de santé publique auxquels nous soyons actuellement confrontés. L'examen des tendances épidémiologiques montre que d'ici quelques années le cancer du poumon représentera la première cause de mortalité par cancer chez la femme française. Il est vraisemblable, sur la foi des études prospectives de cohorte, qu'il n'y ait pas d'augmentation du risque de cancer bronchique chez la femme par rapport à l'homme. Il est par contre probable que des différences biologiques séparent les deux sexes pour ce qui est de cette pathologie, comme en témoignent notamment la plus grande fréquence des mutations de p53 et K-ras chez les femmes fumeuses. C'est également dans la population féminine que se rencontrent préférentiellement les mutations de l'EGF-R, facteur prédictif de réponse au géfitinib et à l'erlotinib. Toutes les études démontrent que le sexe féminin est un facteur de bon pronostic pour ce qui est de la survie.

Introduction

Le cancer du poumon est le cancer qui tue le plus en France et dans le monde ⁽¹⁾. Toutefois, la situation est contrastée selon le sexe des malades puisque, tout au moins dans les pays industrialisés, la pente d'incidence et de mortalité est en diminution chez l'homme tandis qu'elle augmente chez la femme.

Cette particularité épidémiologique amène à étudier plus spécifiquement les caractéristiques des cancers bronchiques chez les femmes.

Ainsi, la question se pose depuis longtemps de savoir si les femmes sont affligées d'une susceptibilité plus marquée que les hommes aux composés cancérigènes de la fumée de tabac, qui reflèterait des différences biologiques intrinsèques, tandis qu'il a été rapidement remarqué que le fait d'appartenir au sexe féminin constituait, pour cette pathologie, un facteur de meilleur pronostic, indépendamment du traitement appliqué. Ce sont là les principaux points que nous détaillerons dans cet article de synthèse.

Données épidémiologiques

On sait qu'il existe un décalage d'une vingtaine d'années entre l'installation du tabagisme dans une population et l'apparition des maladies liées à celui-ci dans cette même population. Aussi n'est-il pas étonnant que le problème de Santé Publique que constitue désormais le cancer bronchique chez la femme ne soit apparu en France qu'à la fin des années 1980, reflétant par là l'introduction du tabagisme chez les femmes à la fin des années 1960. Or la mortalité, évaluée en taux standardisés, ne cesse d'augmenter depuis cette apparition du cancer du poumon, avec une croissance annuelle qui s'accélère encore depuis 2001, pour atteindre désormais 4,9% d'augmentation annuelle contre 3,2% entre 1982 et 2001. Ceci fait du cancer bronchique la troisième localisation (avec 9200 cas incidents en 2009) des cancers de la femme française derrière le cancer du sein (52 000 nouveaux cas) et le cancer colorectal (18 500 nouveaux cas). Pour ce qui est de la mortalité, le cancer bronchique est également - avec 6497 décès observés en 2007, soit 11% des décès par cancer - à la troisième place des décès par cancer chez la femme

française derrière le cancer du sein (20% des décès) et le cancer colorectal (13% des décès par cancer)⁽²⁾. L'évolution des courbes de mortalité, qui se sont croisées en 2006, du cancer colorectal qui diminue et du cancer bronchique qui augmente, tandis que la courbe de mortalité par cancer du sein diminue elle aussi régulièrement, permet de prédire avec une quasi certitude que le cancer bronchique sera d'ici quelques années la première cause de mortalité chez la femme française⁽³⁾.

La présentation histologique de ces tumeurs diffère de celle des hommes avec une fréquence accrue des tumeurs de type glandulaire, ce qui a été attribué au fait que les femmes et les hommes ne fument pas les mêmes cigarettes lorsqu'on les compare pour leur charge de production de goudrons cancérigènes et qu'en outre, les modes d'inhalation sont différents selon le sexe⁽⁴⁻⁶⁾.

Les femmes ont-elles un risque accru de développer un cancer du poumon ?

Un certain nombre d'études rétrospectives de type cas témoins permettent de soulever l'hypothèse d'une susceptibilité plus marquée des femmes aux produits cancérigènes de la fumée de tabac (*tableau 1*).

Ainsi, dans une étude cas témoins portant sur 14 596 malades comparés à 36 438 témoins appariés sur l'âge, l'odds ratio chez les fumeurs de développer un cancer du poumon était il plus élevé chez la femme (12,7) que chez l'homme (9,1)⁽⁷⁾.

Risch et coll. ont également comparé l'odds ratio (que l'on peut simplement assimiler au risque relatif) d'observer un cancer du poumon chez des fumeurs par opposition aux non fumeurs ; environ 800 patients canadiens ont été

comparés à un nombre équivalent de sujets non fumeurs. Pour un tabagisme cumulé de 40 paquets années et plus, le risque relatif était évalué à 27,9 chez les femmes tandis qu'il n'était mesuré qu'à 9,6 chez les hommes⁽⁸⁾.

Dans une étude cas témoins hospitalière menée par l'American Health Foundation, 1899 patients ont été comparés à 2070 témoins ayant une pathologie non liée au tabagisme. Les données ont montré qu'en dépit d'une augmentation de l'odds ratio 1,2 à 1,7 fois plus élevé chez la femme que chez l'homme, celles-ci avaient néanmoins une consommation tabagique cumulative plus faible, étaient plus souvent non fumeuses, avaient initié leur tabagisme plus tardivement et fumaient des cigarettes moins chargées en goudrons cancérigènes que leurs homonymes masculins⁽⁹⁾.

À l'inverse, d'autres études conduites sur le même modèle n'ont pas pu mettre en évidence de risque accru chez la femme par comparaison avec l'homme et, surtout, les études prospectives de cohorte – qui ne sont pas soumises au biais « du souvenir » – ne retrouvent pas cette notion.

Ainsi, l'étude danoise qui a suivi 30 874 sujets (dont 44% de femmes) de 1964 à 1994, ne retrouve pas de différence dans la susceptibilité au risque selon le sexe⁽¹⁰⁾. L'*American Cancer Society's Cancer Prevention Study II* qui a enrôlé pas moins de 1,2 million de sujets, hommes et femmes, et qui a été une des premières études à montrer le bénéfice d'un sevrage tabagique quelque soit l'âge auquel il est accompli, n'a en tout cas pas mis en évidence de différence pour le risque de cancer du poumon selon le sexe des fumeurs⁽¹¹⁾.

Bach et coll. ont étudié 18 172 sujets enrôlés dans l'étude de prévention *Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) sans retrouver d'association entre le sexe et le risque tumoral⁽¹²⁾.

Enfin, reprenant deux études de cohorte, la Nurses' Health Study conduite chez des femmes et la Health Professionals

Etudes rétrospectives cas témoins	
Brownson (1992)	OR femme : 12,7, homme : 9,1
Risch (1993)	OR femme : 27,9, homme : 9,6
Etudes prospectives de cohorte	
Prescott (1998)	HR : 0,8, IC95% : 0,3-2,1
Bach (2003)	HR : 0,9, IC95% : 0,9-1,1
Bain (2004)	HR : 1,11, IC95% : 0,95-1,31

Tableau 1 : résultats de quelques études épidémiologiques évaluant une différence éventuelle pour le risque de cancer bronchique selon le sexe.

Follow-up Study réalisée chez des hommes, Bain et coll n'ont à nouveau pas mis en évidence de différence entre les sexes pour ce qui est du risque de cancer bronchique⁽¹³⁾.

La biologie diffère-t-elle selon le sexe ?

Il y a un certain nombre de données qui laissent à penser que, si les femmes n'ont pas en tant que telles un risque accru de cancer du poumon, les anomalies biologiques de ces tumeurs diffèrent de celles observées dans les tumeurs se développant chez les hommes. Ainsi, il a été montré que les femmes fumeuses ont des taux d'adduits à l'ADN plus élevés que ceux relevés chez les hommes fumeurs⁽¹⁴⁾. En outre, dans une série de 115 tumeurs non à petites cellules il a été montré que les mutations observées sur p53 sont différentes selon le sexe, marquées par une fréquence accrue des transversions (G : C vers T : A) chez les femmes fumeuses par comparaison à ce qui est observé chez les hommes fumeurs alors que, dans cette série, la consommation tabagique des malades de sexe féminin était inférieure à celle des hommes⁽¹⁵⁾.

Cette augmentation de la fréquence des mutations de p53 chez les femmes fumeuses a ensuite été confirmée dans une autre série de 705 cancers bronchiques primitifs⁽¹⁶⁾. Parallèlement, les mutations de K-ras s'avèrent plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (26,2% et 17,4%, respectivement)⁽¹⁷⁾.

Le rôle de certains facteurs de croissance a également été discuté. Ainsi en est-il du gastrin-releasing peptide dont le récepteur (GRP-R) a été mis en cause dans le développement des cancers bronchiques par le biais d'une stimulation de la prolifération cellulaire.

Shriver et coll. ont montré, à partir d'une série de 78 sujets (dont 38 femmes), que l'expression de l'ARN messager codant pour le GRP-R est détectée plus fréquemment chez les femmes non fumeuses que chez les hommes non fumeurs (55% et 0%, respectivement). Chez les fumeurs ayant une consommation cumulée inférieure à 25 paquets années, une expression plus élevée de cet ARNm est observée chez les femmes (75% versus 20% chez les hommes). Or, les femmes qui ont développé un cancer bronchique avaient une consommation tabagique cumulée plus faible que celle des hommes (41 versus 59,9 paquets années) ; enfin, 5 des 6 femmes non fumeuses chez qui le diagnostic de cancer bronchique venait d'être porté avaient une augmentation de l'expression du GRP-R⁽¹⁸⁾.

Par ailleurs, la surexpression de Her2-neu a été rapportée chez 4-27% des cancers bronchiques non à petites cellules⁽¹⁹⁾ et corrélée à une aggravation du pronostic et de la survie⁽²⁰⁾. Toutefois, les essais cliniques testant l'apport éventuel du trastuzumab dans cette situation ne s'avèrent pas pour le moment concluants, en l'absence toutefois d'étude de phase III disponible⁽²¹⁾.

Plusieurs études ont montré une diminution des capacités de réparation de l'ADN chez les femmes atteintes d'un cancer bronchique, comme le montre

l'étude cas témoins de Wei et coll. portant sur 316 cas et 316 témoins⁽²²⁾, ou celle de Spitz et coll. comparant 764 malades à 677 sujets témoins pour qui la capacité médiane de réparation de l'ADN était significativement inférieure chez les femmes (7,46%) par comparaison à celle des patients masculins (8,15%, $p < 0,001$)⁽²³⁾. Paradoxalement en apparence, cette diminution de la capacité de réparation de l'ADN observée chez les femmes pourrait être un des éléments expliquant, par l'intermédiaire d'une augmentation d'activité des chimiothérapies à base de sel de platine, le meilleur pronostic qui leur est attaché⁽²⁴⁾. Le rôle éventuel des sécrétions hormonales est plus difficile à appréhender. La présence de récepteurs aux estrogènes est connue sur les cellules tumorales bronchiques⁽²⁵⁾. L'interprétation des études cliniques qui évoquent soit un effet aggravant⁽²⁶⁾, soit un effet protecteur⁽²⁷⁾ du traitement hormonal substitutif sont en effet d'interprétation difficile du fait d'une mauvaise prise en compte, par ces études, du tabagisme concomitant.

Enfin il faut souligner, en raison de son implication thérapeutique, que c'est dans la population féminine que se trouvent préférentiellement les malades porteurs des mutations de l'EGF-R dont on sait qu'elles sont prédictives d'une réponse thérapeutique aux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGF-R, erlotinib et géfitinib^(28, 29).

Dans le cancer bronchique, le sexe féminin est un facteur de bon pronostic !

Un grand nombre d'études ont montré que, tous les autres facteurs étant égaux par ailleurs, le sexe féminin est un facteur de bon pronostic pour la survie des malades.

L'analyse de la base épidémiologique nord-américaine, Surveillance Epidemiology End Results (SEER database) portant sur 228 572 malades enrôlés entre 1975 et 1999 montre que la survie des patientes est supérieure à celle des hommes quelque soit le stade de la maladie (survie à 5 ans de 17,3% pour les femmes et de 13,8% pour les hommes)⁽³⁰⁾. Ceci est confirmé par l'étude de 20 561 malades polonais pour qui le risque relatif de décès est augmenté de 21% chez les hommes par comparaison à ce qu'il est chez les femmes⁽³¹⁾.

Récemment, une étude japonaise évaluant les facteurs pronostiques de la survie sur une série de 13 010 malades opérés confirme que le sexe féminin, l'histologie glandulaire et un âge au diagnostic inférieur à 50 ans sont des éléments favorables pour la survie⁽³²⁾.

Conclusion

Alors que la mortalité masculine par cancer bronchique diminue dans les pays riches, l'augmentation continue de la mortalité féminine constitue un réel problème de Santé Publique. Il ne semble pas que les femmes soient plus sensibles que les hommes à la fumée de tabac. Néanmoins, les tumeurs qu'elles présentent se singularisent par leur aspect histologique marqué par une prédominance des adénocarcinomes associées à certaines particularités biologiques qui font évoquer une cascade pathogénique peut-être différente de celle qui conduit au cancer du poumon chez l'homme. En dépit d'un traitement qui est identique dans ses propositions quelque soit le sexe du malade, il apparaît définitivement que le sexe féminin est un facteur de bon pronostic pour ce qui est de la survie. ■

Conflits d'intérêts : aucun
Références en page 17

Décision thérapeutique sous influence : l'intérêt du travail interdisciplinaire

BENOÎT LORNE - Psychologue clinicien, Oncologie - Soins palliatifs, Hôpital Cochin, GHU Ouest, Paris

Le « Plan Cancer » entérine la transition de la culture hospitalière d'un modèle encore paternaliste, au sein duquel la relation médecin / malade est duelle, vers un modèle plus managérial, dans lequel la prise en charge des personnes malades se construit de manière collective. Les modes de prise de décision médicale et d'accompagnement des patients sont en train d'évoluer.

C'est un nouveau modèle qui se dessine : **le médecin référent** (généralement l'oncologue dans le cas du cancer). Sa mission est de coordonner la prise en charge des différents professionnels afin d'en assurer la cohérence et d'accompagner le patient au plus proche de ses besoins.

Lors des réunions de concertation pluridisciplinaire ou des staffs, malgré l'analyse des arguments scientifiques, certaines décisions sont prises ou contestées au regard d'éléments subjectifs. Cette participation du subjectif est fréquente lorsqu'une équipe décide de l'opportunité ou non d'arrêter des traitements spécifiques ou de transférer un patient en unité de soins palliatifs. Elle résulte de l'identification du soignant à la personne malade.

La prise en compte des éléments subjectifs développés par les soignants n'est-elle pas indispensable à une médecine qui prend en charge les patients dans leur globalité -ce qui signifie dans leur subjectivité- ?

Le philosophe Paul Diel⁽¹⁾ rappelle qu'« *il n'existe aucune situation vitale où l'intimité psychique ne joue un rôle considérable. Pour ce qui est de la médecine, ce rôle est pris en considération, non seulement par la formule « Un esprit sain dans un corps sain. » mais par le serment d'Hippocrate. Le serment résume la responsabilité du disciple d'Asclépios –et donc de la médecine en général- devant son objet d'étude et de soins. Cette responsabilité, soulignée par le serment, englobe la santé de l'homme dans sa totalité. Pour assumer sa responsabilité, la médecine devrait veiller non seulement sur la santé du corps, mais encore sur la santé de l'âme : non seulement sur la santé du soma, mais aussi sur la santé de la psyché.* »

Le patient et l'équipe

Tout au long de sa maladie, un patient atteint de cancer est pris en charge par de nombreux professionnels de santé auxquels il s'attache parfois. La relation qui en découle est singulière car l'intimité du patient y est dévoilée d'emblée et parce que le patient rentre généralement en contact avec les professionnels de santé par l'intermédiaire d'une demande d'aide. Ces demandes ne concernent pas uniquement les questions techniques ou matérielles associées aux soins. Elles

sont aussi affectives et thérapeutiques ; le phénomène des *bénéfices secondaires* d'une hospitalisation est bien connu des soignants.

■ L'investissement relationnel du patient envers les membres de l'équipe

Le médecin référent porte, dans la majorité des cas, l'*investissement affectif central*. La relation au référent est la plus investie parce que le médecin représente l'espoir du patient et qu'il décide des orientations de sa prise en charge. Ce n'est pas toujours sa personne qui est investie en tant que telle, ce peut être de manière plus restrictive sa parole. Par ailleurs, il est compliqué pour un patient d'exprimer directement des affects agressifs à l'encontre de son médecin. Il imagine que la qualité de sa prise en charge pourrait en pâtir (moindre attention, abandon). Ce phénomène est particulièrement flagrant en chirurgie.

La personne malade peut aussi investir d'autres personnes de l'équipe : d'autres médecins, les membres de l'équipe soignante, les paramédicaux, les psychologues, les membres d'une équipe mobile. Ces liens, très importants pour le patient, représentent des *investissements latéraux*. L'enjeu de ces relations est moins crucial. Les investissements latéraux reflètent les besoins d'adaptation du patient. Le malade va construire au sein de cette

équipe son réseau de personnes ressources. Il les mobilise, au cours de sa prise en charge, en fonctions des besoins spécifiques qu'il ressent.

■ Les besoins du patient

La maladie grave agresse profondément l'identité de la plupart des patients. Ceux-ci se retrouvent perdus, affaiblis et parfois incapables de faire face. Ils ont besoin de soutien pour intégrer ce qui leur arrive. L'entourage et l'équipe soignante renforcent naturellement leur présence aux moments cruciaux de la maladie comme l'annonce du diagnostic, d'une récidive ou de l'arrêt des traitements antitumoraux, la fin de la vie.

Le patient se tourne alors vers le soignant, que sa fonction sociale investit d'une puissance thérapeutique. Il le sollicite à la fois pour le décharger des contraintes matérielles et de la douleur mais aussi pour l'aider à intégrer psychologiquement sa maladie. Le malade donne un sens à sa maladie à partir des représentations que les soignants lui transmettent.

Le temps de la maladie est un temps de fragilité psychique. Les efforts d'adaptation à la maladie et aux soins ainsi que la mobilisation de leurs forces pour continuer à être, exigent des patients un travail intérieur important. Ce travail est vital et mobilise une grande partie de leur énergie. Pour certains patients, cette intégration psychique n'est réalisable que soutenue au sein d'une relation thérapeutique solide. Après une période de dépendance portée par le thérapeute, le patient reconquiert progressivement son autonomie psychique.

Harold Searles⁽²⁾ affirme que « *chez l'être humain normal, la relation symbiotique ne se limite pas à la première enfance ou à l'enfance et qu'elle constitue, à des niveaux largement inconscients le substrat dynamique de la vie de l'adulte. [...]* La

vie quotidienne d'un adulte normal comporte, parmi ses ingrédients les plus essentiels, des expériences – qu'elles soient mesurables en instants ou en périodes de vie – de relation symbiotique et de ré-individuation. »

La maladie est une de ces expériences qui nécessitent de profonds réaménagements psychiques.

■ La relation thérapeutique

Searles distingue trois phases dans la relation psychothérapeutique ; il nous semble qu'elles correspondent assez bien à ce que des soignants peuvent vivre avec certains patients en grande détresse :

- **Une première phase** dans laquelle le soignant accompagne et parfois porte le patient qui a régressé jusqu'à un état pathologique -une angoisse qui le submerge-.
- **Une seconde phase** dite thérapeutique dans laquelle l'aide apportée par le soignant et le travail accompli par le patient sont reconnus par les deux partenaires.
- **Une troisième phase** dite d'individuation dans laquelle le patient peut de nouveau s'assumer seul ou dans le respect de sa différence.

Explorons ce qui se passe à des niveaux inconscients lors de cette première phase qui est potentiellement la plus éprouvante pour le soignant. Lorsqu'un patient est en difficulté, il met en place des mécanismes de défense psychique d'autant plus archaïques qu'il se sent en danger. Le thérapeute est alors fréquemment traversé en miroir par des pulsions archaïques pouvant aller jusqu'au fantasme d'abandon, au fantasme de tout dire pour se décharger, au fantasme sexuel pour « réparer » ou au fantasme d'euthanasie, conçue comme une aide ultime.

Certaines situations sont tellement lourdes pour le soignant qu'il peut lui arriver de passer à l'acte dans le cadre de la relation thérapeutique ou ailleurs.

C'est-à-dire d'utiliser des attitudes jusque là refoulées. Searles précise que « *les cas d'acting out du thérapeute à l'égard du patient sont souvent principalement motivés par le fait que les tendances omnipotentes du thérapeute à soulager le patient sont contrariées.* » Il rappelle que ce n'est pas l'émotion ressentie en miroir de l'angoisse du patient qui est problématique dans une prise en charge mais plutôt le fait que le soignant puisse en perdre le sens –être débordé- ou la nier.

Michael Balint, psychanalyste anglais, proposa dans les années 1950 à une dizaine de médecins de former un groupe de pairs afin qu'ils approfondissent ensemble la question relationnelle du soin. Ces types de groupes existent encore aujourd'hui et se sont étendus à l'ensemble des métiers centrés sur la relation d'aide. (CF : Société Médicale Balint)

L'intensité de la relation thérapeutique, construite autour de l'espoir projeté du patient et de l'attachement du soignant, peut impressionner, voire mettre en danger le soignant dans certains cas. Ce dernier risque alors d'être déplacé affectivement dans son jugement médical par la situation. Ceci nous amène naturellement à parler de la prise en charge collective d'un patient par une équipe. Le groupe exerce un rôle de régulation. Il soutient et recadre les soignants qui portent la prise en charge grâce au regard des professionnels qui sont plus extérieurs à cette situation.

■ La prise en charge collective du patient

Lors des transmissions et des staffs ou de manière plus informelle dans les couloirs et les salles de détente, l'ensemble des membres de l'équipe participe à la réflexion au sujet de la

prise en charge des patients. Par petites touches, en exprimant leur ressenti et en racontant des anecdotes, ils reconstituent le vécu des malades.

■ Les différents discours du patient

Les patients s'adressent aux soignants de manière spécifique. Ils prennent en compte la fonction de leur interlocuteur, leur expérience, leur disponibilité et leur capacité à entendre ce qu'ils ont à exprimer.

Monsieur G. est un patient de 57 ans à qui son oncologue a proposé une troisième ligne de chimiothérapie pour traiter un cancer du pancréas. Il est fatigué, douloureux et très nauséux. Il est déprimé car il n'arrive plus à s'occuper chez lui et parce qu'il assiste aux repas familiaux sans pouvoir manger. Monsieur G. est très soucieux d'avoir ses traitements à la date programmée. Il a signifié à l'oncologue sa contrariété lorsque la chimiothérapie a dû être repoussée. Il accepte avec soulagement la nouvelle ligne et affirme son envie de continuer à se battre.

L'oncologue expose la situation du patient lors d'un staff. Une infirmière est assez étonnée des propos du médecin, car monsieur G. lui a confié qu'il se sentait las de tous ces soins, qu'il voulait rentrer chez lui et en avait assez de tous ces traitements.

Ainsi, plusieurs discours d'un même patient peuvent coexister. De manière générale, le discours tenu au médecin référent est plutôt optimiste et demandeur de traitements, tandis que l'expression du désespoir et de la lassitude des soins est d'avantage dirigée vers le reste de l'équipe.

■ La reconstitution du vécu du patient

Les échanges de l'équipe servent à rassembler de nombreux éléments de vie du patient. Ils sont utiles à la prise en charge de plusieurs façons :

- Le recueil plus exhaustif d'informations concernant la santé du patient permet de compléter l'anamnèse.
- La connaissance du contexte de vie du patient donne la possibilité aux soignants d'organiser une prise en charge plus globale et d'anticiper ses besoins.
- Certains événements de vie font écho avec le vécu de la maladie du patient : décès d'un proche de la même maladie, médicaments associés à des événements douloureux... Grâce à ces clés de compréhension, les soignants ont les moyens de mieux communiquer avec le patient et son entourage afin de l'aider à ajuster ses représentations aux nécessités la prise en charge.

L'équipe est capable de ressentir et de penser collectivement ce que vit le patient. A travers ses réflexions, elle cherche à se représenter l'état psychologique d'un patient qui expliquerait de manière cohérente les différentes facettes de son comportement. Facettes que chaque professionnel révèle à partir du lien singulier qu'il tisse avec la personne malade. Ainsi, l'équipe élabore la situation du patient. *L'élaboration psychique est entendue comme la possibilité de donner une expression psychique complète (représentation et affects) à la pulsion.*⁽³⁾

Monsieur G. tient deux discours qui ont des sens opposés. Il vit donc intérieurement une situation conflictuelle entre deux tendances : continuer à se faire soigner mais souffrir ou arrêter les traitements antitumoraux pour se concentrer sur son confort et profiter de sa famille. Il est ambivalent.

La capacité d'élaboration d'une équipe est très précieuse pour les patients. Elle permet aux membres de l'équipe de contenir l'angoisse du patient en lui donnant du sens. De cette manière, ils soutiennent le travail d'élaboration du patient et sa capacité à intégrer ce qui lui arrive. Ils l'aident à rester psychologiquement vivant.

Pour monsieur G., le projet médical prend une autre tournure lorsque l'équipe intègre le discours de l'infirmière. Elle se demande alors comment aider le patient à trouver un positionnement. Elle évalue adroitement avec le patient et son entourage les enjeux de chaque option. Une option est-elle plus angoissante que l'autre ? Peut-on dessiner avec le patient une ligne, un point de fuite qui ait du sens ? Cette évaluation doit sonder la capacité du patient à entendre des informations médicales qui puissent l'aider à mieux évaluer les enjeux de sa situation. Le patient a besoin de temps et surtout du soutien inconditionnel de l'équipe vis-à-vis de son choix (dans la limite éthique de l'aide) pour se positionner. Il s'agit parfois de donner la permission au patient de telle ou telle option, en l'occurrence celle de refuser un traitement ou de l'aider à discuter de ses souhaits avec son entourage.

Cette réflexion clarifie aussi le positionnement des professionnels car ils sont en mesure de comprendre ce qu'ils ressentent face au patient. Leur comportement est alors mieux ajusté aux besoins du patient et leur relation plus souple. La charge émotionnelle du travail est moins lourde à porter car ils avancent en terrain connu.

Conclusion

Dans le *Petit traité de la décision médicale*, Pierre Le Coz⁽⁴⁾ souligne l'importance de l'expression des émotions des soignants car elles révèlent la sensibilité aux principes éthiques qui sous-tendent les décisions médicales. « Ce sont, en effet, nos réactions affectives qui nous dévoilent notre attachement aux principes [éthiques]. Les principes de l'éthique resteraient de pures abstractions vides si des émotions ne nous y rendaient pas sensible. » Il définit trois principes qui président à la décision médicale et

leur associe à chacune une émotion particulière. Au principe d'autonomie, il rattache le respect ; à celui de bienfaisance, la compassion et à celui de non malfaisance, la crainte.

Si Pierre Le Coz avance l'intérêt d'un travail éthique de relecture *a posteriori*, nous voulons mettre en évidence l'intérêt du travail d'ajustement de la prise en charge des patients tout au long de leur maladie. Il s'agit dans la mesure du possible de les aider à se représenter ce qu'ils vivent afin de leur

donner le maximum d'autonomie et aussi d'évaluer ce qu'ils sont capables d'entendre afin de ne pas les mettre en danger. Les conflits intra psychiques du patient ainsi que les conflits de l'équipe engendrés par la prise en charge du malade répondent à la même sensibilité aux principes éthiques et génèrent les mêmes émotions. En comprenant ce parallèle, l'équipe à travers la sensibilité de chaque soignant est en mesure de mieux accompagner les mouvements psychiques du patient.

Ainsi, la justesse de l'élaboration du vécu du patient dépend de l'authenticité de l'expression des soignants. Elle procède de la distinction entre leurs propres sentiments et ceux du patient qu'ils perçoivent par empathie. Elle présuppose aussi que les soignants s'autorisent à verbaliser leurs affects devant des pairs et qu'ils puissent débattre librement de leurs points de vues. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Diel, Paul ; *Psychologie et médecine in Culpabilité et lucidité*, 1968 ; Petite bibliothèque Payot, Editions Payot et Rivages, 2007, pp17-18
2. Searles, Harold ; *Le contre-transfert*, 1979, Traduit de l'américain par Brigitte Bost ; Folio essais, Editions Gallimard, 2005, p17-19
3. Doron R. et Parot F. *Dictionnaire de psychologie*. PUF. 1991
4. Le Coz P. *Petit traité de la décision médicale*. Édition du seuil. p79. 2007

RÉFÉRENCES DE LA PAGE 11

Particularités des cancers pulmonaires féminins

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Guérin S, Hill C. L'épidémiologie des cancers en France en 2010: comparaison avec les États-Unis. *Bull Cancer* 2010; 97: 47-54.
3. Guérin S, Doyon F, Hill C. La fréquence des cancers en France en 2006 et les évolutions de la mortalité depuis 1950 et de l'incidence depuis 1980. *Bull Cancer* 2009; 96: 51-57.
4. Thun MJ, Lally Ca, Flannery JT, et al. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1580-1586.
5. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1194-1210.
6. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncology* 2002; 3: 461-469.
7. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic-type variation in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992; 3: 61-64.
8. Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers ? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 281-293.
9. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 183-192.
10. Prescott E, Osler M, Hein HO, et al. Gender and smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1998; 9: 79-83.
11. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 457-464.
12. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 470-478.
13. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 826-834.
14. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59: 3317-3320.
15. Kure EH, Ryberg D, Hewer A, et al. p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2201-2205.
16. Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The tp53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* 2003; 21: 229-239.
17. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, et al. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2032-2038.
18. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 24-33.
19. Pellegrini C, Falleni M, Merchetti A, et al. Her-2/neu alterations in non-small cell lung cancer: a comprehensive evaluation by real time reverse transcription-pcr, fluorescence in situ hybridization, and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3645-3652.
20. Hsieh CC, Chow KC, Fahn HJ, et al. Prognostic significance of her-2/neu overexpression in stage I adenocarcinoma of lung. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1159-1163.
21. Clamon G, Herndon J, Kern J, et al. Lack of trastuzumab activity in nonsmall cell lung carcinoma with overexpression of erb-B2: 39810: a phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 2005; 103: 1670-1675.
22. Wei Q, Cheng L, Amos CI, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1764-1772.
23. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, Amos CI, Wu X. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 689-698.
24. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-991.
25. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002; 62: 2141-2150.
26. Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989; 44: 833-839.
27. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 113-123.
28. Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2493-2501.
29. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513-2520.
30. Fu JB, Kau Y, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women. Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005; 127: 768-777.
31. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002; 13: 1087-1093.
32. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese lung cancer registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 46-52.

Point sur les traitements systémiques des adénocarcinomes endométriaux de stade avancé ou en rechute

CATHERINE LHOMMÉ, MARIE SIRE, PATRICIA PAUTIER

Consultation de Gynécologie Médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Introduction

En France, le cancer de l'endomètre représente la quatrième cause de cancers chez la femme : en 2005, 5774 nouveaux cas et 1800 décès ont été enregistrés^[1]. Aux Etats-Unis, on estime qu'en 2009 plus de 42000 nouveaux cas ont été diagnostiqués et que plus de 7700 décès sont attribuables à ces cancers^[2].

Le cancer de l'endomètre est une pathologie de la femme souvent âgée (médiane de survenue entre 65 et 70 ans) et présentant des co-morbidités (surcharge pondérale, hypertension artérielle et/ou diabète) dont les complications cardiovasculaires, rénales, et neurologiques gênent la réalisation des traitements systémiques.

On distingue deux grands types de cancers de l'endomètre de par leur nature histologique, leur pathogénie et leur pronostic totalement différents (tableau 1). Il s'agit dans 85 % des cas d'adénocarcinomes endométrioïdes. L'adénocarcinome séro-papillaire a une évolution proche de celle des cancers ovariens avec un pronostic plus réservé (taux de survie à 5 ans de 54,3% versus 80 % pour les endométrioïdes, tous stades confondus)^[3]. Les différents facteurs pronostiques reconnus du cancer de l'endomètre à intégrer dans la décision thérapeutique, sont le stade FIGO (avec un taux de survie à 5 ans allant de 90% pour les stades I à 20 % pour les stades IV), le grade histolo-

	carcinome de type 1	carcinome de type 2
Proportion	70-80%	30-20%
Terrain	Excès oestrogénique exogène ou endogène (obésité) Post ménopause	Absence d'excès oestrogénique Patientes plus âgées
Type histologique	Endométrioïde de bas grade	Endométrioïde de haut grade Séropapillaire Cellules claires
Stade au diagnostic	Stade I 73% Stade II 11% Stade III 13% Stade IV 3%	Stade I 54% Stade II 8% Stade III 22% Stade IV 16%
Taux de survie à 5 ans	Stade I 85-90% Stade II 70% Stade III 40-50% Stade IV 15-20%	Stade I 60% Stade II 50% Stade III 20% Stade IV 5-10%
Principales caractéristiques moléculaires	Positivité des RE et RP Inactivation de PTEN (50-80%) Instabilité microsatellitaire (20-40%) Mutation de K-ras (15-30%) Mutation de β-caténine (20-40%)	Aneuploïdie Mutation de P53 (80-90%) Surexpression de HER2 (40-80%) Surexpression de EGFR Inactivation de p16 (40%) Mutation de la E-cadhérine (60-90%)
Part relative des rechutes	50%	50%

Tableau 1 : caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques des deux types de cancer de l'endomètre. D'après Bokhman, 1983^[20]; Bansal, 2009^[21] et Gehrig, 2010^[22]

gique et la différenciation tumorale, la présence ou non de récepteurs hormonaux (RH) aux estrogènes et/ou à la progestérone, l'atteinte ganglionnaire, l'atteinte ovarienne et une cytologie péritonéale positive. La plupart des patientes ont une maladie limitée, de très bon pronostic et sont guéries d'emblée grâce à la chirurgie et/ou la radiothérapie.

L'hormonothérapie et la chimiothérapie ont donc une place restreinte dans le traitement des cancers de l'endomètre, réservée essentiellement aux patientes présentant une maladie étendue d'emblée ou en rechute, de pronostic beaucoup plus réservé. Ces différents aspects expliquent la difficulté d'inclure des patientes dans des essais thérapeutiques notamment de phase III.

Hormonothérapie

Les taux de réponses objectives (TR) observés avec l'hormonothérapie dans des stades avancés ou en rechute au cours de différentes études de phase II sont d'environ 20% (progestatifs, anti-estrogènes, agonistes de la LH-RH) [4]. Les inhibiteurs de l'aromatase tels l'anastrozole et le letrozole ont, chacun, un TR de 9% uniquement [5,6].

Dans ces différentes études, l'hormonothérapie a une efficacité supérieure sur des tumeurs bien différenciées, avec RH positifs. Deux essais du GOG (Gynecologic Oncology Group) ont évalué le rôle de l'association au tamoxifène de progestatifs soit l'acétate de megestrol [7], soit l'acétate de médroxyprogestérone [8]. Les TR sont respectivement de 27 et 33 %, résultats variables selon la différenciation tumorale (jusqu'à 38 % en cas de tumeurs de grade 1). Seules trois études de phase III ont comparé les différentes hormonothérapies (plusieurs doses de progestasone ou progestasone versus tamoxifène) avec des résultats négatifs, aucune ne comparant l'hormonothérapie aux soins de confort [4].

Enfin, plusieurs essais de phase II, en cours ou non encore publiés, testent d'autres hormonothérapies, en situation de rechute ou métastatique, de tumeurs RH positives, telles le fulvéstrant ou la mifepristone (RU-486). Une étude de phase II randomisée compare notamment à l'acétate de mégestrol une nouvelle hormonothérapie, un inhibiteur de la sulfatase stéroïde (BN83495) aux propriétés anti-oestrogéniques *in vitro* intéressantes [9].

Chimiothérapie

Les cancers de l'endomètre sont **modérément chimio-sensibles**. En monothérapie, les TR rapportés dans la littérature sont d'environ 25 % en première ligne. Les molécules les plus

actives sont l'adriamycine, l'épirubicine, les sels de platine (cisplatine et carboplatine) ou encore le paclitaxel [10]. Les taux de réponse sont beaucoup moindres en seconde ligne et plus, excepté pour le paclitaxel (**Tableau 2**) [11,12]. Il faut noter que les tumeurs résistantes au platine ont, comme dans les tumeurs épithéliales de l'ovaire, un pronostic péjoratif avec des TR faibles aux chimiothérapies de seconde ligne et une survie médiane de moins de 9 mois.

La méta-analyse comparant les mono-chimiothérapies aux poly-chimiothérapies ne montre pas, malgré un bénéfice en survie sans progression (SSP), de bénéfice en survie globale (SG) [10]. Plusieurs essais de phase III ont comparé l'impact thérapeutique de l'ajout d'une troisième drogue : seul l'essai du GOG retrouve un bénéfice de l'ajout du paclitaxel à la dose de 160mg/m² (T) à la bithérapie cisplatine (50mg/m²) + adriamycine (45mg/m²) (AP), avec une augmentation des TR (57 vs 33%), de la SSP (8,3 mois vs 5,3 mois, p<0,05) et de la SG (15,3 vs 12,1 mois, p<0,05) mais au prix d'une importante toxicité notamment en terme de neuropathie [13]. Plusieurs essais de phase II ont montré des résultats encourageants en termes d'efficacité et de toxicité avec l'association carboplatine-paclitaxel [14,15]. Un essai du GOG en cours, compare d'ailleurs les protocoles TAP et carboplatine-paclitaxel. D'autres associations en première ligne de chimiothérapie évaluées en phase II ont montré des TR intéressants, supérieurs à 60%, telles carboplatine(AUC5)-doxorubicine liposomale (40mg/m²) [16] ou le schéma séquentiel par 4 cycles de carboplatine(AUC5)-adriamycine (50mg/m²) puis 4 cycles de carboplatine-paclitaxel (175mg/m²) [17].

> **En conclusion**, un seul essai a démontré un bénéfice en termes de survie globale d'une poly-chimiothérapie par cisplatine - adriamycine - paclitaxel, les toxicités étant accrues en cas d'association. Aucun essai ne compare la chimiothérapie au placebo ou aux soins de confort.

D'après les données de la littérature, les protocoles actuels en théorie « proposés » selon Monk, sont en monothérapie : le carboplatine, le cisplatine, la doxorubicine, la doxorubicine liposomale ou le paclitaxel, et en polychimiothérapie: carboplatine-paclitaxel, pour lequel se pose la question du schéma hebdomadaire d'administration du paclitaxel, plus actif et moins toxique dans les cancers de l'ovaire [18], cisplatine-doxorubicine ou cisplatine-doxorubicine-paclitaxel [19].

> **Au total**, la supériorité de l'hormonothérapie ou de la chimiothérapie dans le traitement des cancers de l'endomètre avancés ou en récurrence n'a jamais été démontrée. Un essai de phase III du GOG, comparant dans cette situation une chimiothérapie par TAP à une hormonothérapie (tamoxifène et acétate de mégestrol) a malheureusement été fermé précocement du fait d'un défaut de recrutement.

Drogues	Patientes	Protocoles	TR (%)
Cisplatine	25	50 mg/m ² /3 sem	4
Docétaxel	27	36 mg/m ² /sem	7,7
Paclitaxel	44	110-200 mg/m ² 3h /3 sem	27,3
Ifosfamide	52	1,2 g/m ² 5 j/4 sem	15
Oxaliplatine	54	130 mg/m ² / 3sem	13,5
Doxo liposomale	42	50 mg/m ² / 4sem	9,5
Ixabepilone	50	40 mg/m ² / 3 sem	12
Yondelis	50	1,3 mg/m ² 3h/ 3sem	2,2
Alimta	27	900 (700 RTE) mg/m ² /3 sem	4

Tableau 2 : Synthèse des traitements actifs en deuxième ligne.
D'après Dizon, 2009 [11] et Miller, 2009 [12]

Thérapies ciblées

La présence de RH et la nature des mutations observées dans les adénocarcinomes de l'endomètre sont fonction du type histologique de la tumeur. On distingue ainsi deux sous types de cancers de l'endomètre (type 1 et type 2) se distinguant par des tumorigenèses différentes (**tableau 1**)^[20;21]. Une meilleure compréhension des diverses mutations somatiques intervenant dans l'oncogénèse de ces deux types de cancers a permis l'identification de cibles thérapeutiques dont les principales sont, outre les RH, la voie de l'EGFR (epidermal growth factor recepteur), de VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) et de mTOR (mammalian target of rapamycin). De nombreuses thérapies ciblées sont en cours d'évaluation en phase II dans les cancers de l'endomètre avancés, en rechute ou métastatiques (**tableau 3**)^[22]. L'angiogenèse est indispensable au développement de nombreuses tumeurs et de leurs métastases, y compris pour les cancers de l'endomètre. On retrouve une expression de VEGF dans 56 à 100% des cancers endométriaux, corrélée dans de nombreuses études à la profondeur de l'invasion myométriale, à un haut grade histologique, à l'invasion des espaces lymphovasculaires, aux métastases ganglionnaires. L'association entre expression de VEGF et survie est moins claire avec des résultats contradictoires^[23;24].

Les premiers essais de phase II testant des molécules anti-angiogéniques dans les cancers de l'endomètre en rechute ont eu des résultats modestes, avec pour le thalidomide des TR de 12,5%^[25] et pour le sorafénib, inhibiteur multicibles de protéines kinases, des TR de 5% (avec cependant 50% de maladie stable)^[26]. Les résultats préliminaires de l'essai du GOG testant le bevacizumab, anticorps humanisé contre le VEGF-A, sont par contre

Agent	Auteur et année	Avancée de l'étude	Patientes évaluables (n)	RP (%)	MS (%)	SSP (mois)
INHIBITEURS DE mTOR						
Temsirolimus ¹	Oza, 2006	Abstract	19	26,0%	63,0%	-
Temsirolimus	Oza, 2008	Abstract - en cours	25	7,4%	44,0%	3,5
Everolimus	Slomovitz, 2008	Abstract	25	0,0%	44,0%	-
Deforolimus	Colombo, 2007	Abstract	27	7,4%	25,6%	-
ANTI ANGIOGENIQUES						
Sorafénib	Nimeiri, 2008	Abstract	39	5,0%	50,0%	3,4
Thalidomide	Mc Meekin, 2007	Publication	24	12,5%	8,3%	1,7 (8,3% de SSP >6mois)
Bevacizumab	Aghazanian, 2009	Abstract-résultats préliminaires	53	15,1%		4,2 (35,8% de SSP à 6 mois)
VEGF-Trap		En cours				
Sunitinib	Welch, 2009	Deuxième phase en cours	16			2,5
ANTI EGFR						
Erlotinib	Oza, 2008	Publication	32	12,5%	45,0%	14,6 pour PR et 3,7 pour MS
Erlotinib	Jasa, 2004	Abstract	27	7,4%	52,0%	3,4
Lapatinib		Suspendu	30			
Gefitinib	Leslie, 2009	Abstract	26	3,8%	27,0%	15,4%SSP >6Mois
Traztuzumab	Fleming, 2010	Publication	33	0	36,4%	< 2 mois
Cetuximab		En cours				
AUTRES PHASE II EN COURS						
carboplatine/paclitaxel + bevacizumab versus carboplatine/paclitaxel + everolimus versus ixabepilone/carboplatine						
temsirolimus versus temsirolimus + tamoxifène + acétate de megestrol						
Temsirolimus + bevacizumab						
Deforolimus +/- progestatifs						

Tableau 3 : principaux essais de phase II testant différentes thérapies ciblées dans les adénocarcinomes endométriaux de stade avancé ou en rechute.

D'après Dellinger, 2009^[19] et Gehrig, 2009^[22].

RP : réponse partielle, MS : maladie stable, SSP : survie sans progression. ¹ pas de chimiothérapie antérieure

encourageants avec un TR de 15,1% et un taux de SSP à 6 mois de 35,8%^[27]. D'autres anti-angiogéniques sont en cours d'évaluation tels que le VEGFTrap ou le sunitinib.

La combinaison de ces molécules avec les chimiothérapies conventionnelles pourraient avoir un effet synergique en augmentant la concentration des

cytotoxiques dans la tumeur par restauration d'une vascularisation fonctionnelle^[28]. Ainsi une étude rétrospective de 11 cas de récides d'adénocarcinomes endométriaux ou de leiomyosarcomes ayant reçu du bevacizumab associé à une chimiothérapie, retrouve une médiane de SSP de 5,4 mois et de 8,7 mois en cas

d'obtention d'une réponse partielle (RP) ou de stabilisation (MS) (soit 45% des patientes) [29].

La perte d'expression de PTEN, gène suppresseur de tumeur, est une mutation fréquente dans les cancers de l'endomètre notamment de type I (40-80% des cas) [21,30]. La perte de PTEN entraîne une activation d'AKT qui régule positivement mTOR, dans la voie de signalisation cellulaire PI3Kinase/AKT/mTor.

mTOR a un rôle central dans le contrôle de la prolifération des cellules tumorales. Ainsi les inhibiteurs de mTOR (temsirolimus, évérolimus, deforolimus), aux propriétés antiprolifératives, sont des molécules de choix pour ces tumeurs. L'évérolimus, dérivé de la rapamycine et inhibiteur oral de mTOR, a été étudié dans une étude de phase II en situation de récurrence [31], avec un TR clinique (réponse complète (RC), RP et MS prolongées) de 44%, toutes étant des maladies stables. Les toxicités rencontrées ont été des hyperlipidémies, toxicités pulmonaires, neutropénies et mucites. Le temsirolimus, ester de la rapamycine intraveineux, a d'abord été étudié en première ligne avec des taux de RP de 26% et de MS à 8 semaines de 63%, sans prédiction de réponse au traitement selon le statut PTEN [32]. En seconde ligne ou plus, on retrouve un taux de RP de 7,4% et de MS de 44% [33]. Le deforolimus, également inhibiteur de mTOR intraveineux évalué en rechute, permet d'obtenir 7% de PR et 26% de MS à 16 semaines [34].

Ainsi ces premiers résultats sont encourageants pour l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR dans les cancers de l'endomètre. Ils sont encore en cours d'évaluation, notamment en association avec d'autres thérapies ciblées, une hormonothérapie, une chimiothérapie ou la radiothérapie.

Avec 60 à 80 % de cancers de l'endomètre exprimant EGFR et 20 à 30% sur exprimant HER2, la voie des récepteurs tyrosine kinase de la famille de l'EGFR semble également une bonne cible thérapeutique dans ces cancers. Cependant, l'utilisation de molécules inhibitrices de tyrosine kinase, anti-EGFR, telles l'erlotinib [35,36], le gefitinib [37] ou le lapatinib, semble avoir une activité modeste chez ces patientes. Le cetuximab, anticorps monoclonal dirigé contre l'EGFR est en cours d'évaluation en phase II. Le trastuzumab a été évalué sur de petits groupes avec des résultats mixtes. Un essai du GOG étudiant le trastuzumab dans des tumeurs hyper exprimant HER2, retrouve une SSP décevante (2 mois) sans corrélation de la survie avec la surexpression ou l'amplification de HER2 [38]. Cependant les carcinomes séropapillaires hyper exprimant HER2 dans près de 80% des cas étaient sous représentés [39].

> En conclusion, deux prises en charge sont à envisager pour les patientes ayant un adénocarcinome de l'endomètre métastatique ou de stade avancé. Chez ces patientes présentant d'importantes co-morbidités, du fait de la plus grande efficacité de l'hormonothérapie en cas de RH positifs (qui est alors identique globalement à celle de la chimiothérapie) et du fait de la plus grande toxicité de la chimiothérapie, il est proposé en première intention une hormonothérapie en cas d'adénocarcinome bien différencié, RH positifs, et à évolution lente. La chimiothérapie n'est alors envisagée qu'en cas d'échec de l'hormonothérapie. En cas de tumeur peu différenciée ou avec RH négatifs, une chimiothérapie à base de sels de platine peut être proposée si l'état physiologique de la patiente le permet.

En effet, dans ce contexte de pronostic réservé, l'objectif premier reste l'amélioration des symptômes et la qualité de vie de la patiente. Si la récurrence est située uniquement en zone irradiée, en générale chimio résistante, il peut très bien n'être proposé qu'un traitement symptomatique et de surseoir à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie.

Conclusion

Les traitements systémiques ont donc une place limitée lors du traitement des adénocarcinomes de l'endomètre. Leur indication et leurs modalités en phase métastatique ou palliative doivent tenir compte du type histologique de la tumeur (notamment de la présence ou non de RH), de l'âge de la patiente, des maladies associées et des effets secondaires des traitements proposés. Dans cette optique, l'hormonothérapie doit être privilégiée quand les TR attendus peuvent être similaires à ceux de la chimiothérapie. On peut remarquer que la supériorité ou non des traitements systémiques par rapport aux traitements symptomatiques seuls n'a jamais été démontrée dans cette situation.

Les thérapies ciblées, encore en cours d'évaluation, notamment en association, représentent actuellement le plus grand espoir d'amélioration de la survie de ces patientes. Leur utilisation en fonction du type histologique et des mutations présentées par la tumeur permettrait de proposer dans le futur un traitement personnalisé. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglé E, Benhamou E, Delafosse P et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2008; 56(3):159-75.
- 2- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA cancer J Clin*. 2009; 58(2): 71-96.
- 3- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat*. 2001; 6(1): 47-86.
- 4- Kieser K, Oza AM. Wath's new in systemic therapy for endometrial cancer. *Current Opinion Oncol*. 2005; 17: 500-504.
- 5- Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, Bell J, Walker JL, Lee RB. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial cancer. *Gynecol oncol*. 2000; 78(2): 212-216.
- 6- Ma BB, Oza A, Eisenhauser E, Stanimir G, Carey M, Chapman W et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers. *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 14(4): 650-8.
- 7- Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol oncol*. 2004; 92(1): 10-14.
- 8- Whitney CW, Brunetto VL, Zaino R, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK et al. Phase II Study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol oncol*. 2004; 92(1): 4-9.
- 9- Foster PA, Woo LW, Potter BVL, Reed MJ and Purohit A. The use of steroid sulfatase inhibitors as a novel therapeutic strategy against hormone-dependent endometrial cancer. *Endocrinology*. 2008; 149(8): 4035-42.
- 10- Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, Collingwood M, Kirwan J, Williams C et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Annals of Oncology*. 2007; 18: 409-420.
- 11- Dizon DS, Blessing JA, McMeekin S, Sharma SK, DiSilvestro P, Alvarez MD. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129 P. *J Clin Oncol*. 2009; 27(19): 2104-3108.
- 12- Miller DS, Blessing JA, Drake RD, Higgins R, McMeekin DS, Punekey LV et al. A phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of Gynecologic Oncology Group. 2009; 115: 443-446.
- 13- Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reed GC, Munkarah AR et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(11): 2159-66.
- 14- Price FV, Edwards RP, Kelley JL, Kunschner AJ, Hart LA. A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma: Preliminary report. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl 15): 78-82.
- 15- Weber B, Mayer F, Fargeot P, et al. What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003; A1819.
- 16- Pignata S, Scambia G, Pisano C, Breda E, Di Maio M, Greggi S and al. A multicentric phase II study of carboplatine plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-1 study of the MITO. *Br J Cancer*. 2007; 96(11): 1639-43.
- 17- Ang JE, Shah RN, Everard M, Keyzor C, Coombes I, Jenkins A et al. A feasibility study of sequential doublet chemotherapy comprising carboplatine-doxorubicin and carboplatine-paclitaxel for advanced endometrial adenocarcinoma and carcinosarcoma. *Ann Oncol*. 2009; 20(11): 1787-93.
- 18- Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isorishi S, Jobo T, Aoki D and al. dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatine every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1331-8.
- 19- Dellinger TH and Monk B. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2009; 9(7): 905-916.
- 20- Bokhman JV. Two pathogenic types of endometrial carcinoma. *Gynecol oncol*. 1983; 15: 10-7.
- 21- Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control*. 2009; 16(1): 8-13.
- 22- Gehrig PA, Bae-Jump VL. Promising novel therapies for the treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2010; 116(2): 187-94.
- 23- Hirai M, Nakagawara A, Oosaki T, Hayashi Y, Hirono M and Yoshihara T. Expression of vascular endothelial growth factors (VEGF-A/VEGF-1 and VEGF-C/VEGF-2) in postmenopausal uterine endometrial carcinoma. *Gynecol oncol*. 2001; 80(2): 181-8.
- 24- Kamat AA, Merritt WM, Coffey D, Lin YG, Patel PR, Broaddus R and al. Clinical and biological significance of vascular endothelial growth factor in endometrial cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(24): 7487-95.
- 25- McMeekin DS, Sill MW, Benbrook D, Darcy KM, Stearns-Kurosawa DJ, Eaton L et al. A phase II of thalidomide in patients with refractory endometrial cancer and correlation with angiogenesis biomarkers: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2007; 105: 508-16.
- 26- Nimeiri H, Oza AM, Morgan RJ, Friberg G, Kasza K, Faora L, et al. Sorafenib in patients with advanced/recurrent uterine carcinoma or carcinosarcoma: a phase II trial of the Chicago, PMH and California Phase II consortia. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5585 [2008 ASCO Annu Meet Proc].
- 27- Aghajanian C, Still MW, Darcy K, Greer B, McMeekin DS, Rose PG, et al. A phase II evaluation of bevacizumab in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer. A GOG study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5531 [2009 ASCO Annu Meet Proc].
- 28- Jain RK. Normalization of vasculature: an emerging concept in anti-angiogenic therapy. *Sciences*. 2005; 307(5706): 58-62.
- 29- Wright JD, Powell MA, Rader JS, Mutch DG and Gibb RH. Bevacizumab therapy in patients with recurrent uterine neoplasms. *Anticancer Res*. 2007; 27(5B): 3525-8.
- 30- Hecht J, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4783-91.
- 31- Slomovitz B, Lu KH, Johnston T, Munsell M, Ramondetta LM, Broaddus RR, et al. A phase II study of oral mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, RAD001 (everolimus), in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5502 [2008 ASCO Annu Meet Proc].
- 32- Oza AM, Elit L, Biagini J, Chapman W, Tsao M, Hedley D, et al. Molecular correlates associated with a phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic or recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3003 [2006 ASCO Annu Meet Proc].
- 33- Oza AM, Elit L, Provencher D, Biagi J, Panasci L, Sederias J. A phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5516 [2008 ASCO Annu Meet Proc].
- 34- Colombo N, McMeekin S, Schwartz P, Kostka J, Sessa C, Gehrig P, et al. A phase II trial of the mTOR inhibitor AP23573 as a single agent in advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5516. [2007 ASCO Annu Meet Proc].
- 35- Jaza KV, Fyles A, Elit L, Hoskins PJ, Biagi J, Dubuc-Lissioir J, et al. Phase II study of erlotinib (OSI 774) in women with recurrent or metastatic endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 5019.
- 36- Oza AM, Eisenhauser EA, Elit L, Cutz JC, Sakurada A, Tsao MS, et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4319-25.
- 37- Leslie KK. Efficacy and safety of gefitinib and potential prognostic value of soluble EGFR, EGFR mutations, and tumor markers in a Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: e16542 [2009 ASCO Annu Meet Proc].
- 38- Fleming GF, Sill MW, Kathlenn MD, McMeekin DS, Thigpen JT, Adler LM, et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010; 116(1): 15-20.
- 39- Santin AD, Bellone S, Godken M, Palmieri M, Dunn D, Agha J, et al. Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary serous cancer. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 1271-9.

ASCO GU 2010 - morceaux choisis

L. ALBIGES, Y. LORIOT, C. MASSARD - Département de médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif

La dernière édition de l'ASCO GU s'est tenue à San Francisco du 5 au 7 Mars. Ce congrès constitue l'opportunité de présenter l'actualité en oncologie urologique.

Cancers de la prostate

Plusieurs résultats attendus d'études ont été dévoilés dans le domaine du cancer de la prostate conduisant pour certains d'entre eux à des changements rapides de prise en charge de ces patients. Les résultats de l'**étude internationale TROPIC** ont ainsi été présentés au cours de la session orale. A l'heure actuelle, il n'y a pas de standard de prise en charge des patients progressant après une première ligne à base de docetaxel. Plusieurs options sont envisageables telles que reprendre une hormonothérapie (distilbène ou kétoconazole) ou proposer une autre chimiothérapie par mitoxantrone par exemple. Enfin, de nombreux patients sont traités aussi par des soins de support exclusifs. Cette étude de phase 3 a évalué l'efficacité du cabazitaxel, un taxane de nouvelle génération, à une chimiothérapie par mitoxantrone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et prétraités par docetaxel. Le cabazitaxel est moins soumis au mécanisme de résistance par efflux que ne l'est le docetaxel. Dans des études pré-cliniques, le cabazitaxel est capable de ralentir la croissance tumorale de xénogreffes de cancer de la prostate résistant au docetaxel. Cette étude a

inclus plus de 700 patients qui étaient traités après randomisation par le cabazitaxel 25 mg/m² toutes les 3 semaines ou par mitoxantrone à la dose de 12 mg/m² toutes les 3 semaines, ces deux traitements étant associés à de la prednisone 10 mg/jour. Le critère principal de jugement était la survie globale. Près de 75% des patients ont progressé pendant la chimiothérapie par docetaxel ou moins de 3 mois après la dernière dose. La survie globale des patients traités par cabazitaxel était significativement augmentée par rapport à celle des patients traités par mitoxantrone (15,1 mois contre 12,7 mois, hazard ratio : 0.70). De même, la survie sans progression, le taux de réponse sur les lésions mesurables étaient significativement améliorés avec le cabazitaxel. En revanche, le profil de toxicité était médiocre avec 47% de diarrhée et 7,5% de neutropénie fébrile. Près de 5% des patients traités par cabazitaxel sont décédés de iatrogénie suggérant la nécessité d'expertise pour l'administration de ce médicament et de surveillance rigoureuse de ces patients. Cette étude va donc modifier la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate métastatiques en devenant la chimiothérapie standard en seconde ligne.

Les résultats préliminaires de l'étude GETUG 12 ont également été présentés par son investigateur principal, Karim

Fizazi (A7). Pour rappel, l'objectif de cette étude est d'évaluer une chimiothérapie par docetaxel chez les patients atteints de cancer de la prostate localisé mais à haut risque de rechute (T3-T4, score de Gleason \geq 8, PSA $>$ 20 ng/mL, pN+). Après randomisation, les patients recevaient des agonistes de la LH-RH (goséréline 10,8 mg tous les 3 mois pendant 3 ans) seuls ou associés à 4 cycles de docetaxel 70 mg/m² toutes les trois semaines et l'estramustine 10 mg/kg/jour pendant 5 jours. Le traitement local était effectué à 3 mois. Le critère principal de l'étude est la survie sans progression mais seules la réponse biochimique et la tolérance ont été rapportées. Les toxicités de la chimiothérapie ont été essentiellement une neutropénie grade 3-4 (27%) avec neutropénie fébrile seulement dans 2% des cas. Les autres toxicités de grade 3-4 ont été la diarrhée (5%), nausées (2%), alopecies (2%), asthénie (2%), thrombose (2%) et toxicité cutanée (1%). Aucun décès toxique n'est à déplorer. Enfin, les bouffées de chaleur ont été moins fréquentes dans le bras chimiothérapie (2% versus 22%). Après 3 mois de traitement, un taux de PSA \leq 0.2 ng/mL a été obtenu chez 34% et 15% des patients dans le groupe A (chimiothérapie) et B (pas de chimiothérapie). Les données de survie seront disponibles en 2011. Mais ces résultats préliminaires semblent de bon augure.

Cancers du rein

►►►►

Une nouveauté épidémiologique !

C'est à partir des données des registres épidémiologiques américains que l'analyse de la prévalence des tumeurs du rein selon l'ethnie a pu être réalisée (P Chung. A314). Si cette présentation a été retenue en session orale, c'est parce qu'elle apporte une donnée démographique non connue à ce jour, qui est la prévalence des différents types histologiques de cancers du rein chez les sujets de phénotype noir en oppositions aux phénotypes blancs, indiens ou asiatiques.

En effet, sur cette large cohorte analysant les cancers du rein recensés aux USA dans les registres SEER entre 2001 et 2006 (n=22 000), il est identifié que les sujets noirs ont une plus faible incidence de carcinomes à cellules claires (55.5% vs 79.7% chez les sujets blancs, $p < 0.001$) et une plus forte incidence de tumeurs papillaires (32% vs 12% chez les sujets blancs) et chromophobes (8.6% vs 5.4%).

►►►►

Place de la néphrectomie en phase métastatique.... En attendant CARMENA !

Une importante étude rétrospective présentée par Tony Choueiri (A311), analyse la place de la néphrectomie en phase métastatique. En effet, si l'intérêt de la néphrectomie a été établie à l'ère de l'immunothérapie (Flanigan NEJM 2001, Mickisch 2001, Flanigan J Urol 2004) elle est rediscutée depuis l'arrivée des thérapies ciblant la voie du VEGF et mTOR. Plusieurs séries ont déjà abordé cette question, mais l'étude rétrospective présentée constitue la plus vaste. Les données sont issues de 314 patients traités par antiangiogénique ± néphrectomie : 1/3 des patients (n = 113) n'ont pas subi de néphrectomie. Le groupe des patients non opéré présente significativement plus de facteurs de mauvais pronostics (index

de Karnofsky bas, calcémie élevée, etc) que les patients néphrectomisés.

En analyse multivariée, il existe un gain en survie globale significatif en faveur des patients opérés (HR = 0,68 ; $p = 0,04$).

La conclusion de la place de la néphrectomie à l'ère des traitements ciblant la voie du VEGF, doit être considérée avec réserve du fait du caractère rétrospectif de cette étude. Ces résultats seront confrontés à ceux de l'essai prospectif **CARMENA**, ouvert en France et bientôt en Angleterre (essai coordonné par A Mejean et A Ravaux) randomisant en phase métastatique néphrectomie suivie de sunitinib vs sunitinib seul.

►►►►

Le « Re-challenge » : la reprise du sunitinib en 3^{ème} ligne

Cette communication orale (B Rini. A319) aborde la thématique du "re-challenge" non étudiée à ce jour.

Il s'agit d'analyser l'intérêt de la réintroduction du sunitinib après échec d'une seconde ligne (ou plusieurs lignes). La série présentée reprend les dossiers de 23 patients et analyse les taux de réponse et la survie sans progression en première ligne et lors du re-challenge par sunitinib. Le temps médian entre la première exposition et le re-challenge était de 6.7 mois. Dans 48% des cas la réintroduction était effectuée à dose réduite. La durée médiane de traitement lors du re-challenge était de 6.8 mois (22% PR, 74% SD et 9% PD).

La médiane de survie dans progression en première ligne était de 13.7 mois vs 7.2 mois lors du re-challenge.

Cette étude souligne l'absence de résistance croisée et la non toxicité de la réintroduction du sunitinib.

►►►►

L'HTA comme valeur prédictive de réponse au ITK anti VEGF : l'étude officielle !

C'est de nouveau Brian Rini (A312) qui a présenté cette dernière communication orale du congrès sur la question

de l'hypertension (HTA) survenant sous TKi anti- VEGF. Le ciblage du VEGFR par le sunitinib induit 30% d'HTA (tout grade), il a déjà été rapporté que l'HTA semble associée au pronostic des patients traités par un inhibiteur de la voie du VEGF (Rini, ASCO 2008 ; Mir, Annals Oncol 2009).

Cette large étude analyse l'hypertension artérielle (HTA) induite par le sunitinib chez les patients traités pour un cancer du rein métastatique dans le cadre de 4 essais cliniques prospectifs. Elle associe les données d'efficacité (534 pts) et de tolérance (4,541 pts).

L'HTA était définie par une mesure maximale et moyenne de PAS > 140mmHg ou de PAD >90mmHg évaluées au J1 et J28 de chaque cycle de 6 semaines de traitement (4 semaines ON /2 semaines OFF).

L'hypertension systolique (HTAs) est apparue chez 81% (442/534) des patients, (après une durée médiane de traitement inférieure à un cycle) et l'hypertension diastolique (HTAd) est apparue chez 67% des patients (363/534), au cours du deuxième cycle. La survie globale médiane dans la population ayant développé une HTAs est de 30.9 mois vs 7.2 mois dans la population des patients n'ayant pas développé d'HTAs ($p < 0.0001$). De même le taux de réponses objectives (RC+RP) est de 54.8 % dans le groupe avec HTAs vs 8.7% dans le groupe sans HTAs. Les résultats sont comparables lorsqu'il s'agit d'une HTAd (survie globale 32.2 mois vs 14.9 mois).

Ces différences ne sont pas modifiées par une réduction de dose du sunitinib ou par l'adjonction d'un traitement anti-hypertenseur. L'apparition d'une HTA est un facteur prédictif indépendant de la survie sans progression et de la survie globale en analyse multivariée. La survenue de complications vasculaires (cérébrales, ophtalmologiques et cardiaques) était rare et il n'existe pas de différence significative entre la population ayant développé une HTA et celle n'en ayant pas développé, néanmoins cette dernière population

présente plus de complications rénales (protéinurie, Insuffisance rénale : 5% vs. 3%, $p = 0.0169$).

Soulignons que ces résultats semblent vraisemblablement applicables à l'ensemble de la classe médicamenteuse des inhibiteurs du VEGF et VEGFR, par exemple des données similaires ont été rapportées à ce congrès dans la session poster concernant le TIVOZANIB (A342), avec en particulier une différence significative en terme de PFS en faveur de la population développant une HTA (10.6 vs nr en première ligne de traitement anti-VEGF).



Le retour de l'IL-2 HD ?

L'intérêt de IL-2 HD a été reconnu dans le cancer du rein métastatique en 1992, devant un taux de réponse objective de 14 % (RC+RP) et des réponses prolongées en phase II.

L'objectif de cette nouvelle étude (A321) prospective multicentrique était de mieux déterminer la population susceptible de tirer bénéfice de ce traitement par IL2-HD (600,000 U/kg/dose IV/8H J1-5 et J15-19, toutes les 12 semaines). Cent vingt patients, ont été inclus entre novembre 2007 et juillet 2009. Le taux de réponse objective dans cette étude est de 28% (30% pour les carcinomes à cellules claires), soit significativement supérieur aux séries historiques. Il n'a pas été identifié de paramètre clinique pré-thérapeutique prédictif de la réponse à l'IL-2 HD, aucune réponse objective n'a été observée dans les sous types histologiques « non à cellules claires », les études des facteurs biologiques en cours (marquage CA-IX, dosage sérique) visent à identifier les patients à sélectionner pour un traitement par IL-2 HD.



Faisabilité des traitements néo-adjuvants.

La question de l'utilisation d'une thérapie anti-angiogénique en situation

néo-adjuvante a été présentée à travers plusieurs posters d'études rétrospectives, nous citerons une première série (A 369) de 52 patients traités par sunitinib et objectivant un taux de réponse de 6%.

La seconde étude, plus large, menée par le MD Anderson sur 151 patients ayant bénéficié d'un traitement systémique avec tumeur en place (A 318), identifie un taux de réponse partielle de 3,3% (survenant sous sunitinib essentiellement). Si les taux de réponses objectives sont très limités, les données de tolérance et de complications péri-opératoires sont au contraire tout à fait encourageantes. A partir de ces seules études, il ne semble pas licite de proposer un traitement néo-adjuvant premier pour des tumeurs localement avancées.

Tumeurs urothéliales

La place du traitement néo-adjuvant des tumeurs urothéliales de haut grade localisées sur les voies excrétrices supérieures a été soulevée par les données de l'**analyse comparative rétrospective du MD Anderson (A282)**. En effet l'utilisation du cisplatine en situation adjuvante est souvent compromise par l'altération de la fonction rénale secondaire à la chirurgie par néphro-urétérectomie.

L'étude compare une cohorte historique de 104 patients opérés d'emblée (1993-2004) à une série de 31 patients ayant reçu le cisplatine en situation néo-adjuvante (2004-2008). Le taux de réponse complète histologique était de 19% dans le bras recevant un traitement systémique premier. Il existe une différence significative de la survie spécifique sans rechute en faveur du traitement néo-adjuvant. Bien que cette étude soit rétrospective et compare des

cohortes traitées à des périodes de temps différentes, il semble licite de soulever désormais cette stratégie néo-adjuvante dans l'indication des tumeurs urothéliales des voies excrétrices supérieures opérables.

Soulignons les résultats négatifs de l'étude (A286) évaluant le cétuximab en monothérapie dans cette indication, l'étude a été interrompue précocement suite aux résultats intermédiaires décevants 9/11 progression à la première évaluation tumorale).

Tumeurs germinales

Une information à souligner est la présentation des résultats de l'**étude SEMPET (A256)** évaluant, dans le séminome, (69.5%) la place du PET-FDG, dans l'évaluation des masses résiduelles après chimiothérapie. Sur 92 patients présentant des masses résiduelles évaluables, il existe 64 vrais négatifs du PET FDG, (8 vrais positifs, 4 faux négatifs et 16 faux positifs). Le problème des FP et FN pouvant être lié à un non respect du délai entre fin du traitement et date de réalisation du PET-FDG : ce délais doit être de 6 semaines. Par ailleurs, l'analyse rétrospective à partir de registres britanniques et américains (A267) des patients traités pour un séminome stade I objective une évolution sur la dernière décennie en faveur de la surveillance : sur 651 patients, la surveillance est privilégiée chez 75% des patients (vs 46% dans les années 1990). La survie est similaire entre les 3 modalités de prise en charge (surveillance, radiothérapie prophylactique et chimiothérapie adjuvante). Notons que pour les stades II, la chimiothérapie est plus fréquemment utilisée que la radiothérapie curative. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Fiche pratique traiter par...évérolimus (Afinitor®)

FRANÇOIS GOLDWASSER

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

Introduction

L'évérolimus (Afinitor®, Novartis) a obtenu l'A.M.M. pour le traitement en monothérapie du cancer du rein avancé à cellules claires après progression de la maladie sous inhibiteur de tyrosine kinase (TKI). L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR oral.

Dans l'étude de phase III, RECORD-1, d'enregistrement, l'évérolimus (anciennement rad-001) a été comparé à un placebo avec comme critère de jugement principal la survie sans progression, chez des patients atteints de cancer du rein à cellules claires, avancé, prétraité par inhibiteur de TK. La SSP médiane était de 4,9 versus 1,87 mois ($p < 0,0001$), et 36% des patients n'avaient pas progressé à 6 mois. Le bénéfice par rapport au placebo était similaire quelque soit le groupe pronostique (bon, intermédiaire ou mauvais). 74% des patients inclus avaient reçu antérieurement un seul inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du récepteur du VEGF, soit sorafénib, soit sunitinib tandis que 26% avaient reçu les deux. Sur 272 patients inclus dans le bras évérolimus, 73% des patients avaient une atteinte métastatique pulmonaire, 35% avaient des métastases hépatiques, 6% avaient des métastases cérébrales. Les 2/3 des

patients avaient au moins 3 sites métastatiques. La majorité (56%) des patients avaient un pronostic (sur les facteurs MSKCC : anémie, calcémie corrigée, indice de Karnofsky) intermédiaire pour une 2^{ème} ligne de traitement, 29% étaient de bon pronostic, et 15% étaient de mauvais pronostic. Presque tous les patients avaient eu une néphrectomie antérieure.

L'évérolimus est recommandé dans toutes les recommandations européennes (ESMO, EORTC, EAU) et internationales (NCCN) comme traitement de 2^{ème} ligne après TKI.

Pharmacologie moléculaire et cellulaire

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR est une sérine-thréonine kinase, située à un carrefour de la signalisation cellulaire. Son inhibition peut, selon les modèles, retentir sur la prolifération cellulaire, la glycolyse, l'angiogenèse.

Pharmacologie clinique

L'exposition au médicament (aire sous la courbe concentration-temps ; ASC)

est proportionnelle à la dose entre 5 et 10 mg. La concentration maximale d'évérolimus est atteinte 1 à 2 h après la prise. L'état d'équilibre est atteint en 2 semaines. Sur de petites séries, l'ASC d'évérolimus augmente d'un facteur 2 en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). La pharmacocinétique de l'évérolimus n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, ou chez le sujet âgé. Aucune différence n'a été observée entre patients asiatiques et caucasiens. La clairance est plus rapide chez les patients afro-américains. L'évérolimus a un métabolisme hépatique. C'est un substrat du CYP 3A4 et de la PgP. Plusieurs métabolites ont été isolés, formés par hydroxylation ou glucuroconjugaison, et 100 fois moins actifs biologiquement que la molécule mère. Le produit est éliminé à 80% dans les fèces et à 5% dans les urines. La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures.

Principaux effets indésirables

☑ Toxicité

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents ont été

- en rapport avec un effet immunosuppresseur : la lymphopénie, la survenue d'infections

- en rapport avec un effet métabolique : l'hyperglycémie (6,2% de grade 3), l'hypercholestérolémie (3,3% de grade 3), l'hypophosphatémie (1,8% de grade 3).

- l'anémie, l'asthénie, la survenue de stomatites. 42% des patients font une stomatite (tout grade confondu) dont 4% de grade 3.

- la survenue de pneumopathies non infectieuses (préciser % de grade 3 = 2,6%)

Les principaux motifs d'arrêt sont dyspnée ou pneumopathie, troubles gastro-intestinaux (nausées, stomatite), infections, fatigue. Des réductions de dose sont nécessaires dans moins de 7% des cas, un arrêt définitif est observé dans 7% des cas.

Il n'existe pas pour le moment de traitement préventif ou curatif spécifique de la toxicité muqueuse. Les antifongiques sont à réserver aux cas de surinfection fongique avérée.

La pneumopathie non infectieuse sous évérolimus peut déconcerter le prescripteur. Elle survient généralement dans les premiers mois de traitement. Elle peut associer toux, fièvre, dyspnée, épanchement pleural ou syndrome interstitiel ou alvéolo-interstitiel, asthénie. Le plus souvent, elle se limite à des modifications radiologiques chez un patient asymptomatique ou s'accompagnent de symptômes mineurs (grade 1). Dans ces cas, le traitement par évérolimus peut être poursuivi à la même posologie. En cas de manifestations cliniques modérées avec limitation des activités quotidiennes en raison de la dyspnée, justifiant une action médicale (grade 2), une interruption du traitement est préconisée, éventuellement associée à une corticothérapie. Le traitement par évérolimus peut être

secondairement repris à dose réduite (5 mg/jour). En cas de pneumopathie sévère, nécessitant une oxygénothérapie (grade 3), l'interruption de l'évérolimus est impérative. L'administration de corticoides est généralement réalisée tant que persistent les symptômes. Le traitement par évérolimus peut être repris dans un second temps, à dose réduite (5 mg/jour).

Modalités d'administration

L'évérolimus est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux dérivés de la rapamycine. Il est également contre-indiqué dans des maladies rares : intolérance au galactose, déficit en lactase, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

La posologie est de 1 comprimé de 10 mg par jour. En cas de toxicité nécessitant une réduction de dose, la posologie recommandée est de 5 mg par jour.

En pratique

Pour le médecin

- ne pas débiter le traitement en cas d'infection évolutive
- Il est logique de disposer avant traitement pour référence : la fonction rénale (créatininémie), la glycémie à jeun, la cholestérolémie, les triglycérides, la NFS, la fonction hépatique (bilirubine, albumine, TP). Cependant, le traitement ne nécessite pas d'adaptation posologique chez le sujet âgé ou

en cas d'insuffisance rénale chronique.

- **En cas d'insuffisance hépatique** Child-Pugh B, la posologie est réduite à 5 mg/j.

- **Le médicament est un substrat du CYP 3A4** et inhibiteur de glycoprotéine P, ce qui permet d'identifier les interactions médicamenteuses théoriquement nombreuses possibles. Attention en particulier aux anti-rétroviraux et aux anti-épileptiques.

- risque infectieux accru à garder à l'esprit, du fait des propriétés immunosuppressives.

- Surveiller pendant le traitement :

Cliniquement : stomatite

Biologiquement : créatinine, glycémie à jeun, cholestérolémie.

Radiologiquement : radiographie thoracique à la recherche d'une pneumopathie.

Pour le patient

La posologie est de 1 comprimé de 10 mg par jour, pendant ou hors des repas, à heure fixe.

Il doit être avalé dans un verre d'eau.

Ne pas boire de jus de pamplemousse et ne pas ingérer de préparations à base de millepertuis.

Signaler la survenue de toux ou d'essoufflement ou l'aggravation de toux existante.

Le médicament peut diminuer la fertilité masculine et justifie une contraception du couple pour les patientes.

En cas d'aphte ou de stomatite, éviter les bains de bouche avec des produits contenant de l'alcool ou de l'eau oxygénée.

Ne pas faire de vaccination par vaccin vivant. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Motzer R, Escudier B, Oudard S, et coll. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*; 372:449-456, 2008.
- European Public Assessment Report (EPAR) de la procédure n° EMEA/H/C/001038 (mai 2009)
- Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov*; 5 (8): 671-688, 2006.