

# Réflexions

en Médecine Oncologique

48

septembre  
2011  
Tome 7

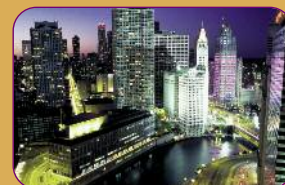
ASCO® American Society of Clinical Oncology

## Dossier

### L'ASCO 2011 vu par l'IGR



### “Actualités cliniques et thérapeutiques”



Coordination :

*Karim Fizazi et Christophe Massard*

L'ASCO 2011 en toute indépendance,  
dans tous les domaines de l'oncologie.

avec la participation de :

*Laurence Albiges  
Céline Boutros  
Julien Dômont  
Karim Fizazi  
Antoine Hollebecque  
Yohann Loriot  
Christophe Massard  
Caroline Robert*



## 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 DUSSET, 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 KLIJANENKO, Institut Curie, Paris  
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris  
Paul LEGMANN, Cochin, Paris  
Jean-François MEDER, St Anne, Paris  
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris  
Françoise MORNEX, Lyon  
Luc MOUTHON, Cochin, Paris  
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris  
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux  
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil  
Eric PUJADE-LAURAIN, Hôtel Dieu, Paris  
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne  
Christian ROUX, Cochin, Paris  
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif  
Daniel SERIN, Avignon  
Eric SOLARY, Dijon  
Jean TREDANIEL, St Joseph, Paris  
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

## COMITÉ 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 : Arnaud LACROIX  
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 3<sup>ème</sup> trimestre 2011

Adhérent au CESSIM

## SOMMAIRE

3 Editio : ASCO 2011 : une année à succès ————— Karim Fizazi

## DOSSIER

### ACTUALITÉS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

- 4 Les essais précoces ————— Yohann Lorient  
7 Gastro-entérologie ————— Antoine Hollebecque  
10 Sarcomes des tissus mous et GIST ————— Julien Dômont  
12 Cancer du sein ————— Laurence Albiges  
15 Mélanome : deux pas de géant ————— Caroline Robert  
17 Gynécologie ————— Laurence Albiges  
19 Neuro-oncologie ————— Céline Boutros, Julien Dômont  
21 Actualités en cancérologie génito-urinaire : Cancer du rein, de la prostate, de la vessie et tumeurs germinales ————— Christophe Massard

### ASSOCIATIONS

- 26 Associations : du lymphome au cancer du sein ————— J. Halimi

### SAVOIR PRESCRIRE

- 27 Savoir prescrire... le mitotane (Lysodren®) ————— S. Hescot et al.

### ACTUALITÉS

- 30 Cancer de la prostate : des avancées ————— J. Halimi

### 3 ABONNEMENT

14,25,31 RENCONTRES...

## COMITÉ DE RÉDACTION

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

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

## ASCO 2011 : une année à succès

Pour les tumeurs rares, le congrès de l'ASCO 2011 qui a eu lieu début juin à Chicago a permis comme chaque année d'apporter une nouvelle moisson d'informations issues de la recherche en oncologie médicale. Cette année les tumeurs rares se taillent clairement la part du lion :

- **1** La star 2011 est sans conteste le mélanome avec une nouvelle démonstration d'efficacité de l'Ipilimumab, qui induit des réponses retardées mais qui durent et qui permettent une amélioration significative de la survie sans progression, tandis que l'inhibiteur de BRAF induit des réponses plus rapides et plus marquées mais qui durent moins longtemps.
- **2** Chez les jeunes patients atteints de neuroblastomes à haut risque, une chimiothérapie intensive par Busulfan Melphalan (mise au point à l'IGR) améliore la survie sans progression par rapport à l'association traditionnelle Carboplatine, Etoposide et Melphalan utilisée jusqu'alors par les collègues américains.
- **3** Chez les patients atteints de GIST à haut risque de rechute après chirurgie, l'utilisation de l'Imatinib pour une durée de 3 ans permet d'augmenter notablement la survie sans progression
- **4** Enfin dans les sarcomes des tissus mous métastatiques prétraités par chimiothérapie le Pazopanib est efficace là encore en terme de survie sans progression.

Dans l'ensemble, les tumeurs fréquentes étaient plutôt aux abonnés absents cette année, en tout cas concernant les larges effets de phase III. Le cancer de la prostate tire cependant son épingle du jeu avec non seulement la confirmation d'une efficacité remarquable pour différents anti-cancéreux montrée au cours de l'année (en particulier l'Abiratéron) mais également avec l'officialisation d'un nouveau venu d'une efficacité jamais vue jusqu'alors sur les métastases osseuses, le Cabozantinib un inhibiteur de MET et de VEGFR2.

Comme chaque année vous pourrez lire tout cela dans le présent numéro de *Réflexions en Médecine Oncologique* : bonne lecture !

**Bulletin d'abonnement** Réflexions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

4

 **Déductible de vos frais professionnels**

<b>Médecin</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
<b>Institution</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
<b>Interne/Étudiant</b> (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
<b>Étranger</b> (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

### Règlement :

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

Nº: | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration :     Cryptogramme :

Signature :

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.

Les 150 premiers abonnés recevront  
gracieusement le livre  
*"la relation médecin-malade en cancérologie"*,  
édition coordonnée  
par le Pr Francois Goldwasser

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

# Les essais précoces

YOHANN LORiot - Institut de cancérologie Gustave Roussy  
Service des innovations thérapeutiques et des essais précoces (SITEP)  
Département de médecine- Villejuif

## En Résumé

- Pas de cible vedette, mais des avancées sur
  - ✓ MEK
  - ✓ PI3K/AKT/mTOR
  - ✓ MET/VEGFR2 (cabozantinib)
  - ✓ ALK1 (TGF beta receptor)
- L'année de toutes les associations
  - ✓ RAF + MEK
  - ✓ MEK + PI3K/AKT/mTOR
  - ✓ mTOR + PanHER
  - ✓ Pan-HER + Cetuximab
  - ✓ Bev + EGFL7
- Médecine personnalisée et phase I

## Cibles à l'honneur

Cette année, pas de nouvelle cible providentielle source d'espoir de nouvelles thérapies innovantes mais plutôt des confirmations des années précédentes. Beaucoup d'études présentées cette année se sont ainsi focalisées sur l'intérêt de l'inhibition des voies PI3K/AKT/mTOR et RAS/RAF/MEK. Ces deux voies de signalisation ont un rôle clairement identifiées dans la progression tumorale de plusieurs cancers ou dans la résistance à différentes thérapies ciblées telles que les inhibiteurs d'EGFR.

Plusieurs études de phase I ont ainsi présenté le profil de tolérance d'inhibiteur de MEK en monothérapie avec le BAY 86-9766 (*abstract 3007*), le RO4987655 (*abstract 3017*), le MSC1936369 (*abstract 3019*) ou associés à un inhibiteur de PI3K (GDC-0973 associés au GDC-0941) (*abstract 3005*) ou de RAF (RO5126766) (*abstract 3006*). Les inhibiteurs de MEK ont deux toxicités importantes à rechercher et à

évaluer : les rash cutanés (chez près de 90% des patients) sous forme de dermite acnéiformes et des paronychies nécessitant fréquemment des réductions de doses et des œdèmes rétinien qui doivent être recherchés systématiquement en cas de symptômes oculaires (diminution de l'acuité visuelle, flou visuel). Cette toxicité oculaire disparaît spontanément sans interruption du traitement dans la majorité des cas et une réduction de dose ou une interruption doit être réalisée dans moins des 10% des cas.

Les inhibiteurs de MEK sont efficaces essentiellement dans les mélanomes avec mutation *BRAF* V600E mais des réponses partielles sont également constatées chez des patients avec mutations de *NRAS* ou *HRAS* avec d'autres tumeurs solides.

> **De nombreuses études ont donc aussi évalué les inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR** (*abstract 3011, 3018, 3020, 3021, 3022, 3043*)

Là aussi, plusieurs effets secondaires sont à rechercher de façon attentive : les toxicités les plus fréquemment rencontrées avec les inhibiteurs de PI3K ou AKT sont une hyperglycémie, un rash cutané de type maculo-papulaire et des nausées. Des réponses partielles sont observées sur des tumeurs avec des altérations moléculaires de la voie PI3K/AKT (cancer du rein avec délétion de pTEN, cancer urothélial avec mutation de PI3KCA avec le GSK2126458 ; cancer du poumon non à petites cellules avec mutation de PTEN avec le BEZ235), de la voie RAS/RAF (mélanome avec

mutation *BRAF* V600E avec le GDC-0941) et sur des tumeurs sans anomalies moléculaires connues (corticosurrénalome avec le GDC-0980, cancer du sein triple négatif, cancer du poumon non à petites cellules).

Ces différents inhibiteurs peuvent être associés entre eux avec un rationnel séduisant en permettant notamment d'obtenir une synergie sur l'efficacité et de prévenir la résistance à chacun des inhibiteurs.

Ainsi, l'intérêt des inhibiteurs de MEK semble résider dans des stratégies de combinaisons en particulier lors d'un blocage horizontal avec un inhibiteur de la voie PI3K/AKT/mTOR, c'est-à-dire bloquer deux voies oncogéniques parallèles (par exemple la voie PI3K/AKT et la voie RAS/RAF/MEK) impliquées dans la progression tumorale et interagissant l'une avec l'autre (cross-talk), par exemple, la combinaison d'un inhibiteur de RAF et d'un inhibiteur de MEK dans les tumeurs avec mutations de *BRAF* (blocage vertical de la voie). Chez ces tumeurs, les inhibiteurs de RAF induisent une réponse dans environ 60% des cas et les inhibiteurs de MEK dans environ 40% des cas.

Une étude de phase I a donc évalué l'intérêt d'une association d'un inhibiteur de MEK 1/2 (GSK1120212) et un inhibiteur de RAF (GSK2118436) (*abstract CRA 8503*).

Dans cette étude la combinaison était bien tolérée. Les toxicités les plus sévères (grade 3/4) étaient un rash cutané (4%), une neutropénie (4%) et

une réaction allergique (1 patient). Les effets secondaires les plus fréquents étaient un rash cutané (20%). Un seul cas de carcinome épidermoïde a été observé contrairement à ce qui est observé lors de l'utilisation d'un inhibiteur de RAF seul dont l'un des effets secondaires est l'induction de véritables carcinomes épidermoïdes cutanés. Parmi les 75 patients de cette étude non pré-traités par un inhibiteur de RAF, une réponse complète a été obtenue avec la combinaison chez 5 d'entre eux et une réponse au moins partielle a été constatée chez 39 patients. Parmi les 24 patients pré-traités, 3 patients ont eu une réponse partielle.

Une autre stratégie de combinatoire consiste en un blocage horizontal avec l'inhibition simultanée de la voie PI3K/AKT et la voie RAS/RAF. Le rationnel repose sur le fait que les récepteurs transmembranaires activent ces deux voies de signalisation de façon parallèle qui comportent par ailleurs de nombreuses anomalies moléculaires simultanées (mutations de RAF, RAS associées à des délétions de PTEN ou des mutations de PI3K).

Enfin, il existe des activations réciproques de ces deux voies (cross-talk) faisant du blocage parallèle de ces deux voies une stratégie logique.

Une étude a donc cherché à évaluer la tolérance de cette combinaison en associant un inhibiteur de MEK (GDC-0973) et un inhibiteur de PI3K (GDC-0941) (**abstract 3005**). Chez les 40 patients inclus dans cette étude, les effets secondaires les plus fréquents étaient un rash (dans près de 90% des cas dont 18% de grade 3), de la diarrhée (85% des cas), de la fatigue (45% des cas), des nausées (58% des cas) et une élévation des CPK (45% des cas). Là encore, une diminution du volume tumoral supérieure à 10 % a été observée chez des patients atteints de mélanome (avec ou sans mutation de *BRAF*), de cancer de la prostate, de cancer du poumon non à petites cellules (avec mutation de

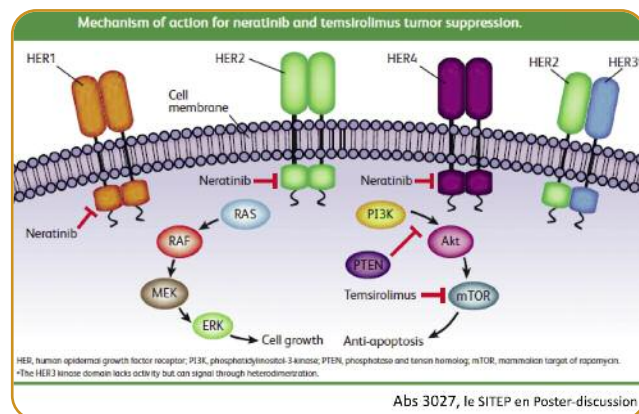
*KRAS*) et de cancer de l'ovaire (avec mutation de *KRAS*).

De nombreuses autres combinaisons ont été évaluées. Parmi les plus intéressantes, notons l'association d'un inhibiteur pan-HER avec un inhibiteur de mTOR (**abstract 3027**) ou avec

le cetuximab (**abstract 7525**) (**Figure 1**). La combinaison du neratinib (inhibiteur de HER 1 et HER 2) et du temsirolimus permet d'obtenir un bénéfice clinique (réponse ou stabilité prolongée) chez 6 des 9 patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif ainsi que chez des patients atteints de thymome et de cancer urothélial. La combinaison est acceptable en termes de tolérance avec essentiellement des mucites et diarrhées.

L'association de l'afatinib (BIBW 2992, inhibiteur de HER 1 et 2) et du cetuximab est également bien supportée avec une diarrhée observée chez 19% des patients et un rash de grade 1 / 2 chez 46 % des patients. Une réponse partielle est observée chez 40 % des 45 patients évaluables incluant des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avec mutation T790M (résistance aux inhibiteurs d'EGFR).

Enfin, la combinaison peut-être la plus prometteuse repose sur l'inhibition spontanée de VEGFR2 (récepteur du VEGF impliqué dans l'angiogenèse tumorale) et MET (récepteur de HGF impliquée dans une voie de signalisation cellulaire et dans la résistance à l'apoptose). Le cabozantinib (XL184) est un inhibiteur oral ciblant à la fois ces deux récepteurs mais les données précliniques montrent qu'ils inhibent en réalité bien d'autres récepteurs. La combinaison elle-même n'est pas soutenue par un rationnel très étoffé mais cet inhibiteur a été évalué au cours de plusieurs études de phase I/II parallèles sur le cancer de la prostate, le cancer du sein,



l'hépatocarcinome, le mélanome et le cancer du poumon non à petites cellules. Des réponses prolongées sont observées dans chacune de ces localisations et en particulier dans le cancer de la prostate, les bénéfices cliniques (diminution de la douleur) et scintigraphiques sont spectaculaires.

L'étude de phase II dédiée aux patients atteints de cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration a inclus 168 patients dont 47% avec métastases viscérales et 47% pré-traités par chimiothérapie (**abstract 4516**). Les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue (11%), l'hypertension artérielle (7%) et un syndrome main-pied (5%). Dans 64 % des cas une diminution des douleurs a été rapportée. Une réponse partielle ou complète sur la scintigraphie a été observée chez 86% des patients tandis qu'une diminution du volume des lésions mesurables a été observée chez 84% d'entre eux. Les variations du PSA étaient indépendantes de l'évolution clinique. Le même type de bénéfice clinique spectaculaire est observé chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire (**abstract 5008**) et dans une moindre mesure chez les patients atteints d'hépatocarcinome, de cancer du sein triple négatif et de cancer du poumon non à petites cellules (**abstract 3010**). Le nombre de patients inclus dans ces études reste faible (en général inférieur à 100) mais le signal est fort. A l'heure actuelle, aucune explication sur les mécanismes moléculaires de cette efficacité n'est certaine (inhibition de MET, de VEGFR2 ou des deux ?).

Figure 1



## La médecine personnalisée et phases I

Avec le développement de toutes les thérapies ciblées actuellement, l'objectif des cliniciens est donc de « donner le bon médicament au bon patient ». L'identification de biomarqueurs d'activité et de résistance permet ainsi d'entrevoir une médecine personnalisée sur la biologie de la tumeur de chaque patient. Plusieurs projets internationaux et également en France se développent pour montrer la validité de ce concept thérapeutique.

Une étude menée au MD Anderson a ainsi montré que des thérapies ciblées contre une anomalie moléculaire retrouvée dans une tumeur permettent d'augmenter le taux de réponse et la durée sans progression de la maladie par rapport aux soins standards (**Abstract CRA2500**). Lors de cette étude qui n'est toutefois pas une étude randomisée, si une aberration moléculaire était identifiée par des analyses de biologie moléculaire, les patients étaient traités avec une thérapie censée cibler cette anomalie spécifique. Les patients pour lesquels on ne retrouvait pas d'anomalies moléculaires étaient traités de façon standard et adaptée à leur cancer. Chez les patients du 1<sup>er</sup> groupe (traitement personnalisé), le nombre de réponses complète et partielle, le temps jusqu'à l'échec thérapeutique et le taux de survie étaient tous significativement plus élevés par rapport aux patients pris en charge de façon standard.

Parmi les 1114 patients pris en charge pour une étude de phase I, du tissu tumoral était disponible chez 955 patients. Une anomalie moléculaire a été identifiée chez 852 patients, et 354 d'entre eux présentaient au moins deux anomalies. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées étaient des mutations de p53 (37%), *RET* (56%), la délétion de *PTEN* (17%), des mutations de *KRAS* (18%) ou *BRAF* (17%). Seuls

175 patients avec une seule anomalie moléculaire ont été traités de façon ciblée suite à une inclusion dans un des 36 essais de phase I.

Par ailleurs, 116 patients ont été traités dans des essais thérapeutiques non adaptés à leurs anomalies moléculaires. Le taux de réponses complète ou partielle était de 27% dans le groupe « traitement personnalisé » contre 5% dans le groupe « traitement non ciblé » ( $p < 0,0001$ ). La survie médiane était de 13,4 mois dans le groupe « traitement personnalisé » contre 9 mois dans le groupe « traitement non ciblé » ( $p = 0,017$ ).

Mais il faut noter que cette étude souffre : de l'absence de randomisation, de l'absence de prise en compte des traitements antérieurs, d'analyse moléculaire réalisée uniquement sur la tumeur primitive et n'intégrant qu'un nombre limité de mutations. Cependant, cette étude prouve l'intérêt de cette approche qui devra être confirmée (plusieurs travaux sur ce thème sont en cours à l'Institut Gustave Roussy). ■

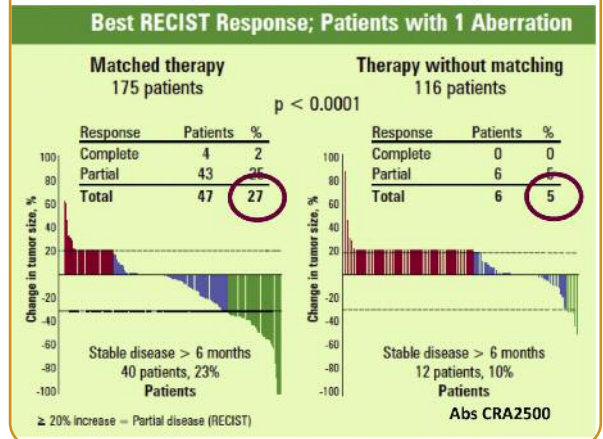
Conflits d'intérêts : aucun

### ▶▶▶▶ Ce qu'il faut retenir

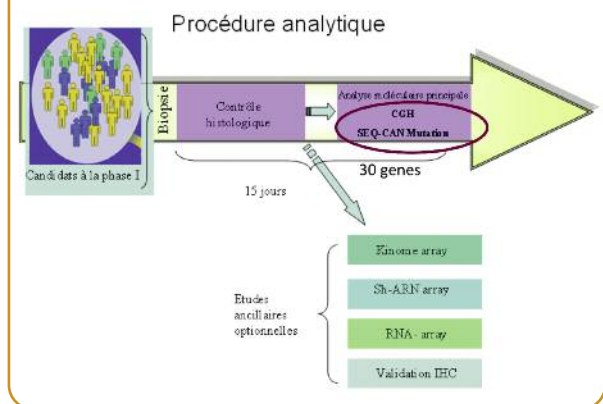
Les inhibiteurs des voies RAS/RAF/MEK et PI3K/AKT sont actuellement en plein essor : ces inhibiteurs ont des toxicités acceptables pouvant être pris en charge après formation (éducation sur la prise en charge des toxicités cutanées et oculaires).

Des réponses sont observées en monothérapies. L'intérêt de ces inhibiteurs repose aussi sur les combinaisons verti-

## Médecine personnalisée et phase I



## ESSAI MOSCATO (phase I IGR)



cales (inhibitions de plusieurs cibles appartenant à la même voie oncogénique, par exemple PI3K et mTOR ou RAF et MEK) et horizontales.

Plusieurs essais précoces ont également rapporté l'efficacité du XL184, inhibiteur du VEGFR2 et de MET en particulier dans le cancer de la prostate et le cancer de l'ovaire.

Enfin, l'avenir en termes de recherche clinique consiste probablement en des essais évaluant plus les biomarqueurs d'efficacité eux-mêmes que les médicaments dans le cadre d'une médecine personnalisée. Un exemple a été rapporté dans le cancer du sein avec amplification du gène FGFR1 (**abstract 508**).

# Gastro-entérologie

ANTOINE HOLLEBECQUE - Département de Médecine Oncologique - Institut Gustave Roussy - Villejuif

## Cancer colique Adjuvant

▶▶▶▶

### Etude NSABP C-08

L'actualisation des données de l'étude NSABP C-08, après un suivi médian de 55 mois, confirme les résultats négatifs déjà rapportés en 2009. L'addition en situation adjuvante du bevacizumab (5mg/kg toutes les 2 semaines) pendant 1 an à un schéma de type FOLFOX 6 modifié administré pendant 6 mois n'apporte aucun bénéfice en terme de survie sans maladie (SSM) (HR=0,93 ; IC<sub>95</sub> : 0,81-1,08 ; p=0,34) et en terme de survie globale (HR=0,96 ; IC<sub>95</sub> : 0,79-1,15 ; p=0,64). On pouvait noter cependant un bénéfice en terme de SSM à l'adjonction du bevacizumab avant 15 mois (HR=0,61 ; IC<sub>95</sub> : 0,48-0,78 ; p<0,0001) et une tendance à un effet défavorable

après 15 mois (HR=1,20 ; IC<sub>95</sub> : 1,00-1,44 ; p=0,052) (Figure 1).

▶▶▶▶

### Etude AVANT

Les résultats d'analyse de sous-groupes de l'étude AVANT confirme l'absence d'intérêt de l'addition du bevacizumab en situation adjuvante du cancer du côlon de stade II à haut-risque ou III. Dans cet essai, 3451 patients ont été randomisés entre 3 bras : FOLFOX4, FOLFOX4 + bevacizumab et XELOX + bevacizumab (le bevacizumab étant administré pour une durée de 1 an). Après un suivi médian de 48 mois, l'ajout du bevacizumab n'apportait aucun bénéfice sur la survie sans maladie à 3 ans (objectif principal de l'essai) puisque celle-ci était de 73% dans le bras FOLFOX + bevacizumab, 75% dans le bras XELOX + bevacizumab et de 76%

dans le bras contrôle. Concernant la survie globale, les données (encore immatures) suggèrent une diminution de survie dans le bras FOLFOX4 + bevacizumab (HR=1,31 ; IC<sub>95</sub> : 1,03-1,67) et une tendance non significative dans le bras XELOX + bevacizumab (HR=1,27 ; IC<sub>95</sub> : 0,90-1,62).

L'ensemble des résultats des études AVANT et NSABP C-08 plaident donc en l'absence d'intérêt du bevacizumab en traitement adjuvant du cancer du côlon.

## Radiochimiothérapie des cancers du rectum

▶▶▶▶

### Essai du NASBP R-04

L'essai NSABP R-04 a randomisé en 4 bras 1608 patients atteints de cancer du rectum de stade 2 ou 3. L'essai était conçu pour comparer la capecitabine (825 mg/m<sup>2</sup> BID 5 j/sem) au 5-FU (225 mg/m<sup>2</sup> 5j/sem) et pour étudier l'apport de l'oxaliplatine (50 mg/m<sup>2</sup>/sem x 5) à l'association RT-fluoropyrimidine. L'objectif principal de cette étude était le taux de récurrence locale (données encore non disponibles). Les données de toxicité, de réponse histologique complète (pCR) et de conversion d'amputation en résection antérieure étaient présentées. L'oxaliplatine n'apportait pas de bénéfice en terme de taux de pCR (19,1 vs 20,9%, p=0,46) et de taux de conservation sphinctérienne (63,6% vs 60,4%, p=0,28). On notait par contre une majoration significative de la toxi-

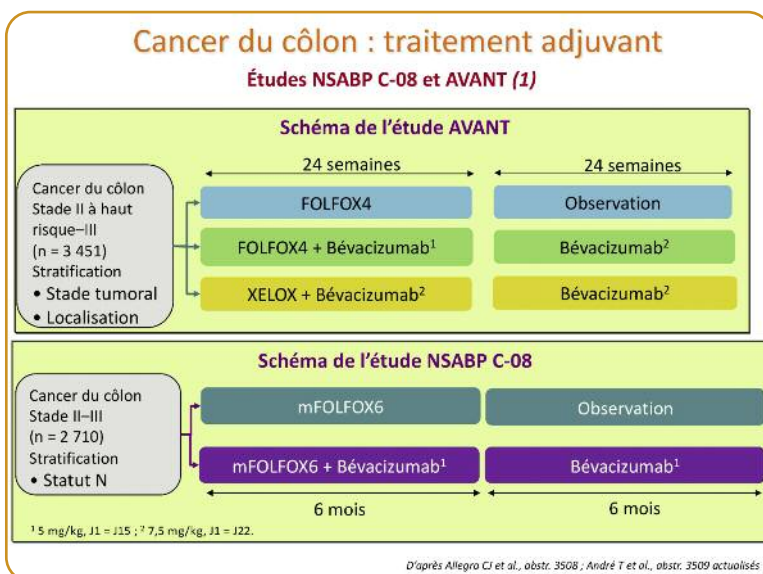


Figure 1

cité digestive (diarrhée tox gr 3-4, 6,6% vs 15,4%,  $p < 0,0001$ ). La capecitabine présentait des taux comparables de pCR, de conservation sphinctérienne et de toxicité.

Les données à long terme d'un 2<sup>ème</sup> essai comparant 5FU (225 mg/m<sup>2</sup>/j pendant la radiothérapie ou 1000 mg/m<sup>2</sup> en infusion J1-J5 et J29-J33) à la capecitabine (1650 mg/m<sup>2</sup> J1 à J38 + 5 cycles de 2500 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J14 en pré et post-opératoire) chez 401 patients atteints de cancer du rectum de stade 2 ou 3 ont également été rapportées. La capecitabine s'est montrée non inférieure au 5-FU en terme de survie à 5 ans (75,7% vs 66,6%,  $p = 0,0004$ ) avec même une tendance à la supériorité ( $p = 0,053$ ). Le profil de tolérance était différent avec plus de syndromes main-pieds, de fatigue et de diarrhées mais moins de leucopénies dans le bras capecitabine.

▶▶▶▶

#### Essai du CAO/ARO/AIO-04

Dans cette étude ayant randomisé 1266 patients, l'ajout de l'oxaliplatine à la radio-chimiothérapie (50,4 Gy et 5-FU 250 mg/m<sup>2</sup>/j J1-J14 et J22-J35 +/- oxaliplatine (50 mg/m<sup>2</sup>, J1, J8, J22, J29)) a augmenté significativement le taux de pCR (16,5 vs 12,8%,  $p = 0,035$ ) sans excès de toxicité.

## Cancer colorectal métastatique

▶▶▶▶

#### Etude PRIME

Les résultats finaux de la SSP et la SG de l'essai de phase III PRIME ont été réactualisés 30 mois après l'inclusion du dernier patient. Cet essai randomisait les patients atteints de cancer colorectal métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique entre une chimiothérapie de type FOLFOX à une chimiothérapie associant FOLFOX au panitumumab (6 mg/kg toutes les 2 semaines). Chez les patients KRAS sauvage, la

combinaison du FOLFOX au panitumumab était associée à un gain de PFS (10,0 mois vs 8,6 mois, HR=0,80 ; IC<sub>95</sub> : 0,87-0,95) et à meilleur taux de réponse 57% vs 48%,  $p = 0,02$ . Cependant il n'était pas noté de gain en survie globale (23,9 vs 19,7 mois ; HR : 0,88 IC<sub>95</sub> : 0,73-1,06).

▶▶▶▶

#### Mutation G13D et sensibilité aux anti-EGFR

Le statut mutationnel KRAS est prédictif de l'absence de réponse aux anticorps anti-EGFR dans le cancer colorectal. Récemment il a été rapporté l'effet pronostique péjoratif de la mutation G13D et l'absence d'effet délétère de cette mutation sur la réponse au cetuximab (De Roock et al., JAMA 2010).

La même équipe rapporte cette fois l'impact de cette mutation parmi les patients inclus dans les essais CRYSTAL et OPUS qui évaluaient l'intérêt du cetuximab à une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne. Au total, 83 patients soit 6% de l'ensemble de la population présentait une mutation G13D. L'impact pronostique péjoratif sur la SSP et la SG était confirmé sans atteindre la significativité. Parmi les patients avec mutation KRAS G13D, il était noté lors de l'adjonction du cetuximab à la chimiothérapie, une amélioration non significative des taux de réponse (40,5 vs 22,0% ; HR=2,41 ; IC<sub>95</sub> : 0,90-6,45) de la PFS (7,4 vs 6,0 mois ; HR=0,60 ; IC<sub>95</sub> : 0,32-1,12) et de l'OS (15,4 vs 14,7 mois ; HR 0,8 ; IC<sub>95</sub> : 0,49-1,30).

(Figures 2 et 3).

▶▶▶▶

#### Nouvelles thérapies ciblées

Un essai randomisé de phase II a évalué l'association au panitumumab de l'anti-HGF/c-Met rilotumumab (AMG-102). Cette

association a rempli l'objectif pré-établi de probabilité d'amélioration supérieure à 90% du taux de réponse objective comparativement au panitumumab seul. Deux études sur les IGF-1R se sont révélées négatives en terme de SSP et survie globale : la première comparait l'association panitumumab +/- gani-tumab (AMG-479) ; la seconde comparait l'association cetuximab + irinotecan +/- dalutuzumab (MK-0646) selon 2 modes d'administration.

▶▶▶▶

#### Carcinose péritonéale : CHIP et guérison

Les résultats de la base de données prospective de l'Institut Gustave Roussy des patients traités par chirurgie de réduction tumorale suivie d'une

### Cancer colorectal métastatique

Essais CRYSTAL et OPUS (1)  
Impact pronostique des différentes mutations KRAS

	WT (n = 447)	mtG13D (n = 41)	mtG12V (n = 53)	mt autre (n = 148)	HR	P
SSP (mois)	7,6	6,0	8,8	8,1	1,54	0,0847
CRYSTAL	8,4	7,4	8,2	7,7	-	-
OPUS	7,2	5,6	9,4	8,6	-	-
SG (mois)	19,5	14,7	17,8	17,7	1,39	0,0988

mt : muté ; WT : sauvage.

Diogenes Rajar S et al., subm. 3512 actualité

Figure 2

### Cancer colorectal métastatique

Essais CRYSTAL et OPUS (2)  
Impact prédictif des différentes mutations KRAS

	RO (%)	OR	P	SSP (mois)	HR	P	SG (mois)	HR	P
WT (n = 845)	57 vs 35	2,17	< 0,0001	9,6 vs 7,6	0,66	< 0,0001	23,5 vs 19,5	0,81*	0,006
mtG13D (n = 83)	40 vs 22	2,41	0,07	7,4 vs 6,0	0,60	0,10	15,4 vs 14,7	0,80	0,37
mtG12V (n = 125)	31 vs 45	0,54	0,004*	5,6 vs 8,8	1,55	0,007*	15,9 vs 17,8	1,10	0,20*
mt autre (n = 325)	30 vs 43	0,58		6,7 vs 8,1	1,37		15,4 vs 17,7	1,16	

mt : muté ; WT : sauvage.

Diogenes Rajar S et al., subm. 3512 actualité

Figure 3



chimiothérapie intrapéritonéale ont été présentés par le Dr Goéré. Les taux de survie à 5 et 10 ans parmi les 107 patients étaient de 31 et 12%. 16% étaient considérés comme guéris (disease free survival > 5 ans). Les patients guéris présentaient un index péritonéal moyen plus faible (6,2 vs 13,1 ;  $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, seul l'index péritonéal < 10 était un facteur prédictif indépendant de guérison.

## Cancer de l'estomac

▶▶▶▶

### Estomac adjuvant

L'étude CLASSIC a randomisé 1035 patients atteints de cancers gastriques réséqués (D2) et de stade II ou III, entre une chimiothérapie de type XELOX (8 cycles) et une surveillance. La survie sans maladie à 3 ans (objectif principal) était de 74% dans le bras XELOX vs 60% dans le bras surveillance (HR=0,56 ; IC<sub>95</sub> : 0,44-0,72) et on notait une tendance positive sur la survie globale (HR=0,74 ; IC<sub>95</sub> : 0,53-1,03 ;  $p=0,078$ ).

▶▶▶▶

### Chimiothérapie de deuxième ligne

Un essai asiatique de phase III randomisé a comparé, après échec d'1 à 2 lignes de chimiothérapie avec fluoropyrimidine et platine, une chimiothérapie de type docetaxel 60mg/m<sup>2</sup> J1=J22 ou irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup> J1=J15 (au choix de l'investigateur) versus soins de support. Il existait un bénéfice de survie globale en faveur de la chimiothérapie (5,1 vs 3,8 mois ; HR=0,63 ; IC<sub>95</sub> : 0,47-0,86 ;  $p=0,0004$ ). Par contre, aucune différence n'a été retrouvée en fonction du type de chimiothérapie administrée.

## Cancer ampullaire ou péri-ampullaire

L'essai ESPAC-3 (v2) visait à mettre en évidence l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU (425mg/m<sup>2</sup> J1-J5 tous les 28j, 6 cycles) ou gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>/semaine 3 semaines sur 4 ; 6 cycles) à la chirurgie seule. 304 patients ont été randomisés. Il n'existait pas de différence significative sur la survie globale entre les bras chimiothérapie et le bras chirurgie seul (57,1 vs 43 mois, HR=0,85 ; IC<sub>95</sub> : 0,61-1,18,  $p=0,32$ ).

## Cancers biliaires

Un essai de phase III a randomisé 268 patients atteint de cancer biliaire localement avancé ou métastatique entre GEMOX (gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> + oxaliplatine 100mg/m<sup>2</sup>) seul ou en association à l'erlotinib (100 mg/j) avec pour objectif principal, une augmentation de la PFS. L'essai est négatif malgré une modeste amélioration de survie (5,8 mois vs 4,2 mois ;  $p=0,08$ ) et un taux de réponse plus élevée (34 vs 15%) dans le bras expérimental. La survie globale était par ailleurs identique dans les 2 bras (9,5 mois).

## Carcinome Hépatocellulaire

▶▶▶▶

### Essai SUN

L'essai randomisée de phase III SUN visait à comparer en 1<sup>ère</sup> ligne, un traitement par sunitinib (37,5 mg/j) au sorafénib (800 mg/j) et avec pour objectif une amélioration de la survie globale. 1073 patients ont été randomisés.

L'étude a été interrompue prématurément en raison d'un excès de toxicité dans le bras sunitinib. La survie globale était inférieure dans le bras sunitinib (7,9 mois vs 10,2 mois ; HR=1,30 ; IC<sub>95</sub> : 1,13-1,50,  $p=0,001$ ). Le temps jusqu'à progression était comparable dans les 2 bras (4,1 vs 3,8 mois ; HR=1,13 ; IC<sub>95</sub> : 0,98-1,31,  $p=0,17$ ).

▶▶▶▶

### Etude GIDEON

Dans cette étude observationnelle qui a inclus 2770 patients atteints de carcinome hépatocellulaire et traités par sorafénib, l'analyse des données de tolérance et d'efficacité chez 1586 patients (61% Child A et 23% Child B) était présentée. Le profil de tolérance semble identique pour les Child A et B avec néanmoins un taux d'interruption pour effet indésirable plus important chez les patients Child B (24 vs 38%). La survie globale était également plus courte chez les patients Child B (4,8 vs 10,3 mois), reflétant probablement le pronostic plus sombre de l'hépatopathie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### Points à retenir

- Cancer du côlon stade III : absence de bénéfice de l'avastin confirmé
- Cancer du rectum : radiothérapie avec capecitabine, sans oxaliplatine
- Cancer colorectal métastatique muté KRAS G13D : pronostic défavorable, bénéfique (modeste) préservé du cetuximab?
- Cancer de l'estomac réséqué (D2) : XELOX (6 mois) validé en adjuvant
- Cancer de l'estomac avancé : chimiothérapie validée en 2<sup>ème</sup> ligne
- Cancer ampullaire réséqué (notamment R0) : gemcitabine active en adjuvant
- Cancers biliaires avancés : échec de l'erlotinib en association au GEMOX
- Carcinome hépatocellulaire avancé : échec du sunitinib contre le sorafénib

# Sarcomes des tissus mous et GIST

JULIEN DÔMONT - Institut Gustave Roussy, Villejuif

L'ASCO 2011 comportait cette année de grandes avancées tant dans les GIST que dans les sarcomes des tissus mous.

## Tumeurs stromales (GIST)

**En situation adjuvante**, l'étude germano-scandinave (*Abstract n° 1, Joensuu et al*) comparait 1 à 3 ans d'imatinib (IM) dans les GIST à haut risque de rechute dont 20% de patients ayant une rupture tumorale. 400 patients ont été inclus, sans différence clinique ni génotypique entre les 2 bras. Après un suivi médian de 54 mois, la SSP à 3 ans est améliorée significativement, passant de 60,1% à 86,6% en faveur du bras 3 ans ( $p < 0,001$ ). La survie globale à 5 ans est également augmentée : 81,7% vs 92% ( $p = 0,019$ ). En terme de toxicité, l'incidence des grades 3-4 est significativement augmentée dans le bras 3 ans ( $p = 0,006$ ) ainsi que le taux d'interruption de l'IM ( $p = 0,001$ ). Cette étude vient clairement modifier un standard thérapeutique car il est désormais acquis que les GIST à haut risque de rechute doivent recevoir un traitement adjuvant par IM, 400 mg/j, pendant une durée minimale de 3 ans.

Les patients porteurs d'un GIST PDGFR muté (mutation D842V) sont résistants à tous les inhibiteurs de tyrosine kinase connus. L'efficacité remarquable *in vitro*

## Sarcomas Take home message

- **Changing practice**
  - Imatinib during 3 years in localized GIST (phase III SSGXVIII/AIO)
  - Demonstrated activity of pazopanib (Phase III PALETTE)
- **Changing paradigms**
  - Maintenance with mTOR inhibitors, demonstrated activity of ridaforolimus (Phase III SUCCEED)
- **Important to further explore**
  - RG7112- MDM2 antagonist in *liposarcomas*
  - Adjuvant chemotherapy in uterine sarcomas (Phase III SARCGYN)

## Take home message

- GBM en 1<sup>ère</sup> ligne

### Standard inchangé

Protocole STUPP quelque soit statut MGMT

- **Apport de l'imagerie fonctionnelle**

OUI = IRM de perfusion si doute pseudoprogression

- **GBM à la rechute**

### Pas de standard :

- Temozolomide dose-dense, lomustine
- Bevacizumab +/- cytotoxique
- Re-irradiation, re-intervention

- **Gliomes de grade III**

Standard = RTE exclusive à 60 Gy

- **Biomarqueurs pronostiques/prédictifs**

MGMT, IDH1, 1p/19q, p53 uniquement pronostique

du crenolanib, anticorps anti-PDGFR sur des lignées cellulaires transfectées avec le gène PDGFR muté en D842V laisse espérer la mise en route prochaine d'essais de phase I-II de part et d'autre de l'Atlantique dans cette indication élective (*Heinrich et al, abstract n°10012*).

En situation métastatique, toutes les données sur les patients randomisés dans l'étude BFR14 après 1, 3 et 5 ans d'IM ont été réactualisées (*Le Cesne et al, abstract n° 10015*). Le délai d'obtention d'une résistance secondaire à l'IM dans les 2 bras thérapeutiques (première progression dans le bras poursuite, seconde dans le bras arrêt) reste similaire. A ce jour, 50% des patients randomisés dans le bras arrêt après 5 ans de traitement ont re-progressé contre aucun dans le bras poursuite, confirmant que l'IM ne permet pas la guérison mais un contrôle durable dès lors qu'il n'est pas arrêté.

Au-delà de la deuxième ligne thérapeutique, 2 autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont en lices. Deux études de phase II incluant 31 et 32 patients traités par sorafenib, ont montré un bénéfice clinique de 65 et 68% dont 10-13% de RC et une SSP médiane de 5,2 et 4,9 mois (*Kindler et al, abstract n°10009* ; *Ryu et al, abstract n°10010*).

Le regorafenib, inhibiteur de KIT, PDGFR, FGFR, VEGFR1, 2, 3 et B-RAF, a été testé chez 34 patients résistants à l'imatinib et au sunitinib (*George et al, abstract n°10007*) à la dose de 160 mg/j 3 sem/4. Il a permis 73% de bénéfice clinique (9% de PR) et une SSP médiane impressionnante de 10 mois. Les toxicités concernent l'HTA (36% de grade 3), les syndromes main-pied (21%) et les rash (9%). Une étude d'enregistrement de phase III comparant le regorafenib au placebo est actuellement en cours d'inclusion dans les GIST réfractaire à l'IM et au sunitinib.

## Sarcomes des tissus mous (STM)

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante n'est toujours pas établi. L'essai de phase III portant sur les sarcomes utérins (*Pautier et al, abstract n°10022*) montre des résultats en faveur de la chimiothérapie adjuvante (4 cycles d'API) sur la SSP (de 41% à 3 ans à 55%), même si la survie globale à 3 ans n'est pas améliorée significativement (69% à 81%).

En situation néo-adjuvante, une étude pilote de phase II a testé un anti-mdm2 (RG7112) dans les liposarcomes bien et différenciés localisés opérables ou localement avancés (*Ray-Coquard et al, abstract n°10007b*) surexprimant et/ou amplifiant mdm2. Le RG7112 était dispensé oralement durant 2 à 3 cycles (J1-J10, reprise à J28) avant une chirurgie radicale ou des prélèvements biopsiques pour les patients non opérés. Vingt patients ont été inclus en 6 mois, 11 LPS bien différenciés, 9 différenciés : 83% des LPS avaient une amplification de mdm2. La toxicité était principalement digestive et hématologique (thrombopénie de grade 3-4). Un patient a obtenu une RP, 13 autres une stabilisation. Dix patients ont été opérés. Sur le plan moléculaire, il a été constaté une augmentation significative de p53, de p21, de mdm2, et de l'apoptose, ainsi qu'une diminution significative de Ki67.

L'étude de phase III randomisée PALETTE (*Van Der Graaf, abstract n°LBA10002*) comparant le pazopamib, inhibiteur de VEGF, PDGF et KIT, à la dose de 800 mg/jour à un placebo (randomisation 2 : 1, sans cross-over) a été rapportée : 369 patients, pré-traités par anthracyclines (pas plus de 4 monothérapies ou de 2 polychimiothérapies),

ont été inclus. Les toxicités rapportées sont l'asthénie (13% de grade 3), les diarrhées (5% de grade 3), et l'HTA (7% de grade 3). Le taux de réponse objective est de 6% dans le bras pazopamib vs 0% dans le bras placebo, alors que la SSP est augmentée dans le bras expérimental de 7 à 21 semaines ( $p < 0,0001$ ) et la survie globale d'un mois ( $p = 0,17$ ). Il s'agit de la première étude mondiale dans les sarcomes qui démontre une efficacité anti-tumorale d'un anti-angiogénique. Ces résultats pourraient engendrer une nouvelle étude adjuvante dans les STM de haut grade (pazopamib vs placebo).

La phase III SUCCEED (*Chawla et al, abstract n°10005*) a randomisé en double aveugle versus placebo un traitement de maintenance par ridaforolimus, inhibiteur de la voie mTOR, chez des patients non progressifs sous chimiothérapie conventionnelle (1 à 3 lignes de chimiothérapie). 711 patients ont été inclus dans cette étude : la SSP médiane est significativement augmentée de 3,1 semaines sans augmentation de la survie globale. 61% des patients développent dans le bras maintenance une mucite (9% de grade 3) et 6 décès en rapport avec des problèmes pulmonaires sont survenus dans le bras ridaforolimus.

Le cediranib, inhibiteur de VEGF1, 2 et 3 et de KIT, a été testé (30 mg/j) chez 36 patients atteints de sarcome alvéolaire des parties molles (ASTS), caractérisé par une translocation spécifique (X-17). Pratiquement tous les patients voient leurs lésions cibles diminuées sous traitement dont 40% de RP et un bénéfice clinique de 78% à 6 mois (*Kummar et al, abstract n°10001*). ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Cancer du sein

SÉLECTION & PRÉSENTATION DR MARC SPIELMAN

RÉSUMÉ : DR LAURENCE ALBIGES - Service d'oncologie médicale, Hôpital Henri Mondor  
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Université Paris Est Créteil

## Prévention

### Abstract LBA504 : Essai MAP3

L'essai MAP3 est le premier essai mentionné pour la synthèse sénologique de l'ASCO 2011, apportant une information importante en terme de prévention du cancer du sein chez les femmes à risque. L'essai MAP3 présenté à l'ASCO par le Pr Paul Goss (*General Massachussets Hospital*), randomise l'exemestane (25mg/j) vs placebo pour une durée de traitement de 5 ans chez 4560 femmes considérées comme à risque défini par un statut ménopausique associé à un second critère parmi :

- Age > 60 ans ;
- Score de Gail > 1,66 % ;
- ATCD hyperplasie atypique ;
- Mastectomie pour CIS, et.

(NB : les patients avec prédisposition génétique par mutation des gènes BRCA1&2 étaient exclues, ainsi que les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie partielle pour des lésions de CIS et enfin tout ATCD de lésion invasive).

Cet essai est positif en réduisant l'incidence annuelle des carcinomes mammaires infiltrants de 0,55% dans le bras placebo (n=32) à 0,19% dans le bras exemestane (n=11), Hazard Ratio 0.35 (95 % CI = 0.18-0.70) p-value= 0.002, avec un recul médian de 35 mois. La différence apparaît encore plus significative dans la réduction des carcinomes mammaires exprimant les récepteurs des œstrogènes (RE+) passant de 0,34 à 0,09%, p=0,0008.

En terme de tolérance, il existe une incidence accrue de bouffées de chaleur, de douleurs articulaires, d'asthénie, de diarrhée et sous exemestane vs placebo.

Si ce résultat apporte une véritable révolution en termes de prise en charge préventive, son application dans le quotidien de prise en charge des patients à risque est très débattu compte tenu principalement du faible recul de ces données, (qui ne pourra pas être amélioré compte tenu du cross over des patients du bras placebo vers exemestane). La comparaison au tamoxifène est également non explorée, or, celui-ci constitue

l'autre traitement de prévention potentiel et nous ne disposons pas à ce jour de données de comparaison en prévention. A noter que l'étude des effets secondaires du traitement pas exemestane au long court n'aborde que peu la question de la sexualité et qu'il conviendrait de pouvoir approfondir la question avant de pouvoir envisager de traiter des patients en prévention.

Si les résultats de cet essai sont considérés comme l'un des points clés de l'ASCO 2011 en sénologie, cela est dû au fait qu'il s'agit de la première étude évaluant un inhibiteur de l'aromatase

Essai	Traitement	n	population	Réduction du risque	Nombre de patientes à traiter pour éviter 1 cancer	Follow up
MAP3 ASCO 2011	Exemestane Vs placebo 5 ans	4 560	Ménopausées + 1 FDR *	65% 32 vs 11 p=0,002,	25	35 mois
NSABP-P1 1998	Tamoxifène vs placebo 5 ans	13 388	Gail model	49% 43,4 vs 22 /1000 p= 0,0001	95	69 mois
IBIS 2002	Tamoxifène vs placebo 5 ans	7 152	Evaluation sur risque en fonction de l'âge : x2 >45 ans x4 (40 à 45 ans) x10 (35-40 ans) FDR : ATCD familial, hyperplasie atypique Et CLIS	32% 69 vs 101, p=0,01		50 mois
IBIS II	Anastrozole vs placebo	EN COURS				

\* cf texte supra

Tableau 1 : Principaux essais de prévention du cancer du sein



en prévention primaire. Ces résultats sont à mettre en parallèle avec les grandes études antérieures qui ont évalué les anti-œstrogènes : le tamoxifène pour l'essai NSABP-P1 ; et le raloxifène pour l'essai STAR par exemple.

L'interprétation de ces résultats en Europe reste réservée. Aucun produit n'a été enregistré dans une indication de prévention du cancer du sein jusqu'à ce jour en Europe, les résultats de cette étude peuvent faire discuter ce type de traitement au cas par cas.

## Formes localisées

Nous retenons dans ce cadre, un essai de radiothérapie particulièrement important analysant la place de la radiothérapie chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire limitée, d'autre part les combinaisons en situation néo-adjuvante qui ont été particulièrement étudiées.

## Radiothérapie

### **Abstract LBA 1003 (Essai MA. 20)**

L'étude de phase III, MA.20, a évalué l'irradiation mammaire avec ou sans irradiation des aires ganglionnaires (Sus claviculaire, Axillaire et Chaîne Mammaire Interne) chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire inférieure à 3 ganglions.

Au total, 1832 patientes pN+ (avec 1 à 3 gg envahis) ou pN0 à haut risque (taille >5cm ou taille >2cm et grade 3, RH négatifs) ont été randomisées entre irradiation du sein et irradiation sein + aires ganglionnaires, soulignons que 91% des patientes avaient reçu un traitement complémentaire par chimiothérapie. Il existe une différence significative en terme de survie sans récurrence (84% vs 89,7% à 5 ans,

$p=0,0003$ ). Ceci est observé aussi bien pour la récurrence locale que la récurrence métastatique à distance (87% vs 92,4%, HR = 0,64 ; IC95 : 0,47-0,85 ;  $p = 0,002$ ), néanmoins, il n'existe pas de différence en terme de survie globale.

## Néoadjuvant

### **Abstract 1028**

Cette méta analyse sur données individuelles de 6377 patientes traitées dans 7 essais de chimiothérapie néo-adjuvante pose la question du niveau de réponse complète histologique (facteur pronostic majeur en situation néo-adjuvante) en fonction du sous-type moléculaire. Avec un suivi médian de 42 mois, il est rapporté 3 populations pour lesquelles l'obtention d'une réponse complète histologique est un facteur pronostic important : les tumeurs triples négatives, Les tumeurs Luminales B HER2-, les tumeurs HER2+ (non Luminales : HER2+, RH-) quel que soit le traitement (avec ou sans trastuzumab). A l'inverse, il semble que la non obtention d'une RC histologique n'ait pas de valeur pronostic défavorable pour les tumeurs Luminales A (RH+, HER2-, grade 1 & 2), les Luminales B HER2+ (RH+, HER2+, avec ou sans trastuzumab).

### **Abstract 506, 507 (CHER-LOB) et 505**

Deux essais aux designs voisins se sont intéressés à la combinaison de deux thérapies anti HER2 en situation néoadjuvante pour les tumeurs HER2+. Ces deux études font échos aux résultats de NéoALTTO (trastuzumab + lapatinib) et de NEOSPHERE (trastuzumab + pertuzumab) en situation néoadjuvant présenté lors de San Antonio 2010. Le premier est celui de F.A. Holmes (100 patientes) évaluait FECx4 + TAXOL hebdo x12 + trastuzumab ou + lapatinib ou + association (trastuzumab + lapatinib). Le second,

l'essai CHER-LOB (121 patientes) compare la même chimiothérapie (dans l'ordre inverse : taxane puis FEC) en association aux mêmes bras de comparaison : trastuzumab vs lapatinib, vs combinaison. Ces deux essais sont concordants dans leurs résultats en termes d'amélioration significative du taux de réponse complète histologique en faveur de la bithérapie anti HER2. Il n'existe pas à ce jour d'AMM dans ce sens, mais ceci représente clairement une voie de développement à considérer dans la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs HER2+. Le troisième abstract évalue le même critère de jugement (taux de réponse complète histologique lors d'une bithérapie pour une tumeur HER2), mais cette fois non pas en association à une chimiothérapie néo-adjuvante mais à une hormonothérapie néo-adjuvante pendant 10 semaines. Cette association permet d'obtenir un taux de pCR de 28%.

### **Abstract LBA 1005 (NSABP-B40) et abstract 531 (BEVERLY 2)**

Le premier essai évalue en situation néo-adjuvante l'intérêt de l'adjonction du bevacizumab à 3 régimes de chimiothérapie néo-adjuvante différents (docétaxel seul, docétaxel-capécitabine et docétaxel-gemcitabine). Le bevacizumab présente un intérêt statistiquement significatif en faveur de la combinaison (28,4 versus 34,5 % ;  $p = 0,027$ ). A noter que cette différence n'est pas retrouvée dans les tumeurs triples négatives, contrairement aux données publiées (E 2100, Ribbon2). Le second essai, BEVERLY 2 s'intéresse à une combinaison chimiothérapie, thérapie anti HER2 et bevacizumab chez 52 patientes atteintes de tumeur HER2+ inflammatoire (T4d). Cette association a permis d'obtenir un taux de réponse histologique de 63,5%, ce qui est très encourageant dans cette population dont le pronostic est très péjoratif.

## Formes métastatiques

### Abstract 509 : Essai LANDSCAPE

Cette étude de 49 patientes, s'est intéressée à la question de la prise en charge des métastases cérébrales des tumeurs HER2+ en proposant un traitement médical premier par Capecitabine-Lapatinib suivi d'une radiothérapie à la progression. Cette stratégie ayant pour but de différer l'irradiation. Cette étude objective des taux de réponses objective sous traitement médical de 67,4% sur les métastases du SNC et de 42,9% sur les métastases hors SNC et un temps jusqu'à progression de 5,5 mois ( temps jusqu'à radiothérapie de 7,8 mois).

### Abstract 1007 : Essai Phase III BSI-201 TN

Véritable déception de l'année concernant les premiers résultats du BSI-201 considéré comme inhibiteur de PARP dans les tumeurs du sein triple négatives. Il s'agissait d'un essai randomisé de phase III chez 519 patientes évaluant l'apport du BSI-201 (iniparib) en association à la chimiothérapie par gemcitabine-carboplatine en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne métastatique. L'étude est négative sur ses critères de jugement principaux qui étaient l'amélioration de la PFS et de la survie globale (avec un design ambitieux : risque alpha à 0,01). Il existe un bénéfice en PFS et OS en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne. Ces résultats constituent un frein au développement du BSI, en parti expliqué à la fois par la molécule et le choix de la chimiothérapie associée. Cette classe

### Abstract 508 : TKI258 chez les cancers du sein FGR1 amplifiés

Il s'agit d'un essai de phase II randomisé coordonné par le Dr Fabrice André. L'amplification du gène FGFR1 peut-être observée chez 8 à 10% des cancers du sein. Parmi les patients présentant une amplification, un bénéfice clinique a été observé chez 25% des patients. Cette étude, présente essentiellement l'intérêt d'un design centré sur la biologie et visant à proposer un traitement adapté à une anomalie moléculaire donnée. Il ouvre la porte du programme d'essais guidés par la biologie et en particulier dans le cadre du programme SAPHIR. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RENCONTRES . . .



### AMM européenne pour XGEVA® (denosumab)

**Amgen annonce l'AMM européen de XGEVA® (denosumab) dans l'indication suivante : prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.**

Cette homologation repose sur les résultats de trois essais cliniques de phase III qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'XGEVA® versus Zometa® (acide zolédronique) sur le délai de survenue des complications osseuses. 5700 patients dans le monde ont participé à ce programme de développement clinique.

Dans ces essais, XGEVA® a été administré **toutes les 4 semaines en injection sous-cutanée de 120 mg**, par rapport à l'acide zolédronique livré toutes les 4 semaines par perfusion IV de 15 minutes, avec des ajustements par rapport à la fonction rénale pour l'acide zolédronique.

Chez les patients avec un cancer du sein ou de la prostate et une métastase osseuse, XGEVA® a été supérieur à l'acide zolédronique dans la réduction du risque de complications osseuses. Chez les patients présentant des métastases osseuses dues à d'autres tumeurs solides ou en cas de myélome multiple, XGEVA® s'est révélé non inférieur à l'acide zolédronique. Dans une analyse intégrée de ces trois études **XGEVA® se retrouve supérieur à l'acide zolédronique, avec une différence de 17 % ou 8,2 mois** (délai médian au premier événement de 27,6 mois pour XGEVA et 19,4 mois pour l'acide zolédronique, (p < 0,0001)).

Les taux globaux d'**événements indésirables** et les événements indésirables graves ont été généralement similaires entre XGEVA et l'acide zolédronique. L'ostéonécrose de la mâchoire a été observée dans environ 1-2 % des patients, sans différence statistiquement significative entre les groupes de traitement. L'hypocalcémie était plus fréquente dans le groupe de traitement XGEVA®. La survie globale et de survie sans progression étaient similaires entre les bras dans les trois essais.

XGEVA® est ainsi **le premier inhibiteur de RANK Ligand** et le seul approuvé dans l'UE pour la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, la compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse) chez les adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.

XGEVA® est **un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie à RANK Ligand**, une protéine essentielle pour la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. XGEVA® empêche RANK Ligand dans l'activation de son récepteur RANK, à la surface des ostéoclastes, diminuant ainsi la destruction osseuse.

*D'après un communiqué de presse de Amgen*

# Mélanome : deux pas de géant

CAROLINE ROBERT - Chef de Service de Dermatologie, Institut Gustave Roussy- Villejuif

Le mélanome fut la « vedette » cette année à l'ASCO avec deux essais de phase III en séance plénière, tous deux rapportant une augmentation de survie globale chez des patients atteints de mélanome métastatique !! Ces deux essais sont publiés dans le New England Journal of Medicine. Rappelons que les patients souffrant de mélanome de stade 3 non opérables ou 4 ont une survie moyenne de moins d'un an et que les traitements aujourd'hui sur le marché n'ont jamais été capables de démontrer un effet sur la durée de vie.

## ■ L'immunothérapie par ipilimumab

(présentation J Wolchok)

L'an dernier, l'immunothérapie par ipilimumab (3 mg/kg) a démontré une efficacité significative sur la survie moyenne de ces patients après une première ligne de traitement par rapport à une vaccination anti-tumorale (peptides gp100).

Cette année, nous avons les résultats d'une deuxième étude de phase III menée chez 500 patients et comparant dans le cadre d'une randomisation 1/1 le traitement par chimiothérapie standard, la dacarbazine, à l'association dacarbazine + ipilimumab (10 mg/kg).

Cette étude confirme le bénéfice de l'ipilimumab + dacarbazine en terme de survie globale avec une diminution du risque de décès de 28% ( $P = 0.0009$ ). Les durées de réponse sont significativement augmentées par l'ipilimumab :

19.3 mois, *versus* 8.1 mois avec la chimiothérapie seule. Le pourcentage de patients vivants après 1, 2 et 3 ans est augmenté de 10% environ avec l'association par rapport à dacarbazine seule.

Des effets secondaires de grade 3 et 4 en lien avec le traitement ont été observés plus fréquemment avec l'association (50 vs 27.5%). Il s'agissait la plupart du temps d'effets d'ordre immunologique mais le spectre de toxicité était un peu différent de celui auquel on est habitué avec l'ipilimumab car il y eut 32% d'hépatite de grade 3/4 vs 2.4% avec la dacarbazine. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement dans le bras ipilimumab + dacarbazine et un décès dans le bras chimiothérapie seule (hémorragie digestive).

## ■ La thérapie ciblée par vemurafenib

(présentation P Chapman)

Un deuxième essai de phase III a évalué le vemurafenib, inhibiteur de BRAF *versus* la dacarbazine chez des patients atteints de mélanome porteurs de la mutation de BRAF V600E. On sait que cette protéine est mutée dans environ 50% des cas de mélanomes. On connaissait les résultats extrêmement prometteurs des phases I et II qui avaient montré des réponses spectaculaires et rapides chez plus de 50% des patients. Cet essai a confirmé le taux important de réponses objectives (48.4% avec le vemurafenib vs 5.5% avec la dacarba-

zine) et un fort effet sur la survie sans progression (5.3 vs 1.6 mois). La survie globale est aussi significativement augmentée avec une diminution du risque de décès de 67% (hazard ratio de 0.33 et  $p < 0.0001$ ). Le recul n'est pas suffisant pour connaître les moyennes de survie globale dans chacun des deux groupes. Un an après le début de l'essai, au regard des résultats très positifs de l'essai, un amendement fut déposé, autorisant un cross-over du bras dacarbazine vers vemurafenib pour les patients en progression.

Les effets secondaires les plus préoccupants sont cutanés : importante photosensibilité et émergence de prolifération kératinocytaires de type kératoacanthomes et carcinomes épidermoïdes cutanés chez environ 20% des patients.

## ■ Traitement adjuvant

(présentation A Eggermont)

Les résultats de l'essai EORTC évaluant l'interféron pégylé (Peg Intron) vs observation chez les patients de stade III, avec une atteinte ganglionnaire microscopique (ganglion sentinelle positif, N0) ou macroscopique (N1) après lymphadénectomie, sont aujourd'hui évalués avec un recul de 7.6 années.

Ils confirment un effet favorable de l'interféron sur la survie sans progression sans effet sur la survie globale.

L'étude avait été prévue de façon à pouvoir analyser prospectivement différents sous groupes, et notamment les mélanomes ulcérés et les patients N0

vs N1. Les résultats plus matures dont nous disposons aujourd'hui renforcent l'hypothèse déjà formulée lors de l'analyse initiale des résultats selon laquelle l'effet bénéfique de l'interféron s'exerce principalement sur la sous-population de patients ayant un mélanome ulcéré **et** une atteinte ganglionnaire microscopique (N1 ulcérés). Chez ces patients, la survie sans récurrence est très favorisée par l'interféron ( $p : 0.006$ , HR : 0.72) avec même un effet sur la survie ( $p : 0.006$ , HR : 0.59).

Un essai sera prochainement réalisé sur des patients ayant un mélanome primitif ulcéré afin de tester de façon prospective et contrôlée l'hypothèse d'un effet bénéfique de l'interféron sur cette sous-population de mélanomes.

### ■ Les bémols

Nous avons franchi de grandes étapes avec ces essais de phase III positifs. Les deux médicaments, l'ipilimumab et le vemurafenib sont déjà disponibles en ATU en France auront prochainement leur AMM (L'ipilimumab a déjà une AMM aux US, son nom commercial est Yervoy®).

Cependant, l'ipilimumab, même s'il donne des réponses durables et a un indiscutable effet sur la survie des patients, n'est efficace que chez une faible proportion de patients, moins de 20% d'entre eux. On ne connaît pas aujourd'hui de paramètres prédictifs ou précoces qui nous permettraient d'identifier et de sélectionner les patients potentiellement répondeurs à cette immunothérapie.

Par ailleurs, le vemurafenib ne peut être donné que chez 50% des patients, car

il est inefficace voire délétère chez les patients dont le mélanome n'est pas muté sur BRAF.

De plus, même si le vemurafenib prolonge significativement la durée de vie des patients, on sait aujourd'hui que les régressions après 6 à 8 mois de traitement sont très fréquentes.

On a commencé à caractériser les mécanismes de ces résistances secondaires, et cela a fait l'objet de plusieurs posters et communications. Il s'agit dans la plupart des cas de réactivations de la voie des MAPK kinases via des activations (mutationnelles ou non) d'autres gènes intervenant sur cette voie : NRAS, MEK ou par activation d'autres voies de signalisation (voie PI3Kinases).

### ■ Les nouveaux défis, les perspectives

Nous allons donc devoir au cours des années qui viennent trouver d'autres cibles pour atteindre aussi les mélanomes non mutés en <sup>V600E/K</sup>BRAF, élucider et prévenir les résistances secondaires aux anti-BRAF, identifier des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de l'ipilimumab.

D'autres médicaments aussi très prometteurs sont en phase plus précoce de développement. Les anti-MEK (MEK est situé en aval de BRAF sur la voie des MAP-kinases) sont développés par plusieurs laboratoires. Ils donnent des résultats très impressionnants au cours d'une phase I d'association avec l'anti BRAF (les deux inhibiteurs présentés dans cet essai d'association sont développés par GSK). Cette association pourrait également prévenir les carcinomes cutanés induits par les anti-BRAF.

De nouvelles immunothérapies agissant sur PD1 ou son ligand ont le même objectif que l'ipilimumab et donnent de bons signaux d'efficacité au cours de leur développement précoce. Ils seraient de plus moins toxiques que l'ipilimumab.

Se met en place aujourd'hui un partenariat entre les deux laboratoires qui développent respectivement l'ipilimumab et le vemurafenib, BMS et Roche afin de tester l'association de ces deux médicaments, qui semble effectivement extrêmement logique à envisager chez les patients ayant une mutation de BRAF.

### ■ En conclusion

- Deux phases III positives avec deux AMM prochaines plus que probables, ipilimumab et vemurafenib.
- Des hypothèses à vérifier pour les facteurs prédictifs d'efficacité de l'interféron alpha en adjuvant.
- D'autres médicaments et association très prometteurs : anti MEK, anti-PD1.
- Un essai de combinaison ipilimumab + vemurafenib se met en place sur la base d'un partenariat entre BMS et Roche. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### ►►►► Points à retenir

- 2 essais de phase III positifs (OS) présentés en session plénière
- Des hypothèses renforcées pour définir les populations sensibles à l'interféron en adjuvant
- Des associations de thérapies ciblées prometteuses



# Gynécologie

SÉLECTION & PRÉSENTATION PATRICIA PAUTIER

RÉSUMÉ : LAURENCE ALBIGES - Service d'oncologie médicale, Hôpital Henri Mondor  
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Université Paris Est Créteil

L'oncologie gynécologique est en pleine mutation comme l'illustre cet ASCO 2011, le ciblage de l'angiogénèse se confirme dans le cancer du rein, suivi des nouvelles thérapies ciblées et de la caractérisation moléculaire des tumeurs ovariennes... La révolution est en marche !

## En Résumé

- **Cancer de l'ovaire**
  - Bevacizumab oui
  - Bevacizumab chez qui : 1<sup>ère</sup> ligne probable; rechute oui si beva naïves; les 2 ?
  - Quel développement pour les PARPi ?
  - Immunothérapie passive en consolidation ? : non
  - Dépistage : toujours pas d'impact sur la survie
- **Cancer de l'endomètre**
  - mTOR inhibiteurs : toujours
  - Comment ? Mono, combi : ??
  - Chez qui ?
- **Cancer du col**
  - Vers un dépistage plus actif ?

## ■ OVAIRE

### Bevacizumab : OUI/NON ?

**Abstract 5023- Relecture centralisée du GOG-218**

Le GOG218 présenté à l'ASCO 2010 en faveur d'un traitement par avastin en concomitant + entretien pour les cancers de l'ovaire avancés avait créé la polémique. A l'ASCO 2011, la relecture centralisée a confirmé le gain en survie sans progression dans le bras avastin concomitant + entretien vs chimiothérapie standard (19,1 mois vs 13,1 mois; IC95 : 0,51-0,77; HR : 0,63; p<0,0001).

### Abstract LBA 5006- ICON7

Étude de phase III randomisée évaluant paclitaxel-carboplatine seul ou en association avec le bevacizumab. Après les premiers résultats présentés à l'ESMO 2010, les résultats de l'analyse intermédiaire demandée par les autorités de santé ont été présentés avec un suivi médian de 28 mois. Il existe un bénéfice en survie sans progression qui est confirmé (17,4 vs 19,8 mois, HR : 0,87; IC95 : 0,77-0,99; p= 0,039) et une tendance à l'amélioration de la survie globale (HR : 0,85; IC95% : 0,69-1,04; p=0,11). Soulignons que dans le sous groupe des patients à haut risque, la différence est significative en survie globale (28,8 vs 36,6 mois; HR : 0,64; IC95% : 0,48-0,85; p= 0,002).

### Abstract LBA 5007- Etude OCEANS : Bevacizumab en rechute

L'un des standards de seconde ligne pour les tumeurs platio- sensibles est le traitement par gemcitabine-carboplatine. L'adjonction du bevacizumab à ce doublet a été évalué en seconde ligne par l'étude OCEAN. Celle-ci a randomisé 484 patients en rechute d'un cancer ovarien/tubaire/ou primitif péritonéal et platio sensibles entre gemcitabine (1000mg/m<sup>2</sup>/J1-J8- carboplatine AUC4/J1 vs GCB (15mg/kg/15 jours). Cette étude est positive sur son critère de jugement principal qui était la survie sans progression (12,4 mois vs 8,4 mois, HR=0,45; IC95% : 0,351-0,580). A noter que la différence en

survie globale n'est pas statistiquement significative (OS : 28,9 vs 35,5 mois; HR : 0,751; IC95% : 0,537-1,052; p=0,094). Il existe une différence significative en terme de taux de réponse (57,4 vs 78,5%, p<0,0001). Aucun épisode de perforation digestive n'a été observé. HTA et protéinurie de grade ≥3 étaient observées respectivement dans 17 et 9% des patients traités par bevacizumab.

La convergence de ces 3 essais permet de répondre aux questions :

Bevacizumab et cancer de l'ovaire ? OUI

Bevacizumab chez qui ? 1<sup>ère</sup> ligne et deuxième ligne chez les « platio-sensibles » ; place privilégiée chez les patients à « haut risque ».

## ■ Quel développement pour les PARPi ?

### Abstract 5003- Phase II randomisée Olaparib

L'olaparib (AZD2281; 400mgx2/j, PO) a été évalué à travers une phase II randomisée vs placebo de 265 patientes suivies pour un carcinome séreux de haut grade, en rechute, prétraitées par 2 lignes au minimum de chimiothérapie (dont 1 à base de platine), en réponse complète ou partielle après la ligne précédente. L'essai est positif sur son critère de jugement principal : la survie sans progression (radiologique) : 8,4 mois vs 4,8 mois; HR=0,35; IC95% : 0,25-0,49; p<0,00001.

## PARPi : Olaparib en consolidation (phase II randomisée)

### ELIGIBILITE

- Carcinomes séreux de haut grade en rechute sensible
- $\geq 2$  lignes contenant un platine
- Réponse confirmée à la ligne précédente
- CA125 stable à l'inclusion
- Stratification :
  - TTP sous traitement précédent
  - RO sous traitement précédent
  - Origine ethnique (Asiatique)

n=265

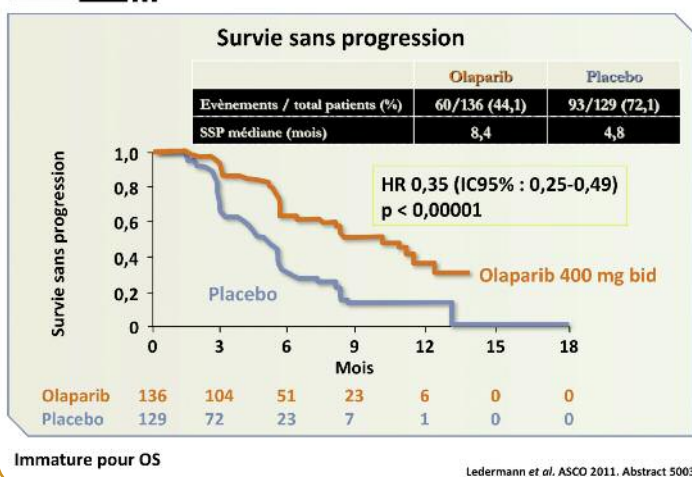


PFS (RECIST)

mutation BRCA, n (%)		
BRCA1	25 (18)	20 (16)
BRCA2	6 (4)	7 (5)
BRCA1 & BRCA2	0	1 (1)
Ni BRCA1 ni BRCA2	18 (13)	20 (16)
Inconnue (non cherchée)	87 (64)	81 (63)

Ledermann et al. ASCO 2011. Abstract 5003

## PARPi : Olaparib



### Abstracts 5004 et 5005 – Iniparib chez les patientes en rechute

La première phase II a évalué l'association gemcitabine (1000mg/M2 J1-J8 + carboplatine AUC4) + INIPARIB 5,6 mg/kg IV J1, J4, J8, J11) dans la population des platine sensibles. Sur un total de 41 patientes, la PFS médiane est de 9,5 mois.

La seconde a évalué le même schéma thérapeutique dans la population des platino-résistant. Sur 34 patientes, la PFS médian est de 6,4 mois.

### Autre pistes thérapeutiques dans le cancer de l'ovaire

#### Abstract 5008 – Cabozantinib

Le Cabozantinib (XL 184) est un inhibiteur de tyrosine kinase anti MET et antiVEGFR2 administré par voie orale présentant une activité aussi bien chez les patients platino sensibles (28%) que platino-résistants (22%). Une cohorte d'extension est en cours de recrutement dans cette indication.

#### Abstract 5002- Étude Mimosa

Place de l'abagovomab, anticorps monoclonal anti idiotype CA125, en traitement de maintenance chez les patientes en réponse complète après traitement d'induction. Cette étude a inclus 888 patientes randomisant l'abagovomab vs placebo. Elle est négative sur son critère de jugement principal : la survie sans progression : HR=1,099 ; IC95% : 0,919-1,315 ; p=0,301.

### Endomètre

#### Abstract 5009- Ridaforolimus

Plusieurs essais évaluant des inhibiteurs de mTOR ont été présentés lors de l'ASCO 2011. Le rationnel vient d'une hyper activation de la voie PI3K-AKT-mTOR dans ce modèle tumoral du fait de la présence de mutation de PTEN avec perte de fonction, des mutations de PI3K et des mutations de KRAs et FGFR2 en aval.

Parmi les inhibiteurs, le Ridaforolimus présente un intérêt en PFS (3,6 mois vs 1,9 mois ; HR : 0,53, p=0,048).

### Col utérin

#### Abstract 1508- dépistage par FCV et HPV

La stratégie de dépistage proposé repose sur l'association dépistage HPV couplé à la réalisation du frottis cervical. Le test HPV semble détecter plus précocement les femmes à risque de cancer du col. Dans cette étude le test HPV est préconisé pour le dépistage de routine !

### En conclusion

Le bevacizumab a confirmé sa place dans le traitement du cancer de l'ovaire avancé. Les perspectives reposent non seulement sur émergence de nouvelles thérapeutiques en cours d'exploration mais aussi sur le démantèlement moléculaire de cette maladie (**Abstract 5000**). Une belle évolution pour les tumeurs gynécologiques ! ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Neuro-oncologie

CÉLINE BOUTROS, JULIEN DÔMONT - Département de Médecine Oncologique - Institut Gustave Roussy-Villejuif

Plusieurs études ont été abordées en Neuro-oncologie à l'ASCO 2011, sans qu'il y ait toutefois des modifications thérapeutiques majeures. Ces études ont concerné les glioblastomes en première ligne, les glioblastomes à la rechute, les gliomes de grade III, les biomarqueurs pronostiques ainsi que l'apport de l'imagerie fonctionnelle.

## Glioblastomes en première ligne

L'essai de phase III RTOG 0525 (*Abstract 2006 Gilbert et al*) posait la question de savoir si chez les patients avec un glioblastome de novo MGMT méthylé, une escalade de la dose de témozolomide adjuvant (TMZ 75-100 mg/m<sup>2</sup> J1-J21/J28 pour 6-12 cycles) pourrait prolonger la survie globale par rapport au traitement standard (TMZ 150-200 mg/m<sup>2</sup> J1-J5/J28 pour 6-12 cycles). Le rationnel biologique reposait sur l'hypothèse que :

- les tumeurs MGMT méthylées sont plus sensibles au TMZ,
- le TMZ intensifié est efficace chez les patients atteints de GBM en rechute et pourrait potentiellement contourner la résistance relative des tumeurs MGMT non méthylées. 833 patients ont été randomisés après la phase de chimio-radiothérapie concomitante. Les principales caractéristiques étaient bien réparties entre les 2 bras thérapeutiques : un bon état général (K 90-100%) dans 2/3 des cas, une résection complète/partielle dans plus de 90% des cas et une incidence de tumeur

MGMT méthylée dans 30%. Sur le plan de la tolérance, il n'y a pas eu d'évènement indésirable inattendu avec un peu plus d'asthénie et de lymphopénie de G3/4 dans le bras intensif. Malheureusement, aucune différence en termes de survie globale (SG) ni de survie sans progression (SSP) n'a été observée entre les 2 bras de traitement : SG : 18,9/16,8 mois et SSP : 7,5/8,8 mois, respectivement dans les bras dose-dense et standard.

Une étude de phase II (*Abstract 2007 W.Wick et al*) a été menée chez des patients ayant un glioblastome MGMT non méthylé, peu sensibles au témozolomide. L'enzastaurin, un inhibiteur de PKC bêta, améliorerait l'efficacité de la radiothérapie sans qu'un rationnel biologique permette de suggérer que cette activité soit reliée au statut MGMT. Son activité, versus CCNU, récemment évaluée en phase III dans les GBM en récurrence, paraissait modeste. L'objectif était d'améliorer le taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois de 40% (*essai de l'EORTC Hegi et al, NEJM 2005, 352*) à 55% par une association d'enzastaurin avant et pendant la radiothérapie en concomitant et suivi par une phase de maintenance. Cinquante-sept patients ont reçu l'enzastaurin, en concomitance avec la radiothérapie puis en entretien. Bien que cet essai montre quelques survies sans progression à six mois encourageantes, l'étude n'a pas atteint son objectif principal (SSP à 6 mois de 51,8% et survie globale médiane de 12,8 mois).

## Glioblastomes en rechute

Parmi les nouveaux traitements ciblés en cours d'évaluation dans les GBM en rechute en association ou non au témozolomide, nous disposons des résultats matures de 2 inhibiteurs de Tyrosine Kinase, l'afatinib, inhibiteur de l'EGFRvIII, et le vandetanib, inhibiteur de l'EGFR et du VEGFR2.

Une phase II randomisée (*Abstract 2010 Eisenstat et al*) a testé un traitement à base d'afatinib (BIBW 2992), inhibiteur d'HER1 actif sur le variant EGFRvIII, par voie orale quotidienne avec ou sans TMZ versus TMZ en monothérapie chez des patients avec un GBM en récurrence. 119 patients ont été traités selon l'un des 3 schémas (41, 39 et 39 patients). Les réponses objectives ont été de 2,4%, 15,4% et 20,6%, respectivement dans chacun des bras. La survie sans progression à 6 mois avec l'afatinib seul (5%) était inférieure aux autres bras (11 et 25%). Les effets secondaires les plus fréquents de l'afatinib ont été des diarrhées (70%), des rashs (80%), de l'asthénie et des lymphopénies. L'afatinib n'apparaît pas efficace sur la population générale mais semble présenter une efficacité intéressante chez les patients avec un EGFRvIII positif en IHC (36% des patients dans cette étude), résultat qu'il faudra bien sûr confirmer.

Une étude de phase II (*Abstract 2069 Quant et al*) a randomisée la radiochimiothérapie concomitante avec TMZ associée ou non au vandetanib, un inhibiteur de VEGFR-2 et d'EGFR, dans les

GBM nouvellement diagnostiqués. 85 patients sur les 110 prévus ont été recrutés et randomisés selon une randomisation 1:2 entre un bras A classique RT/TMZ (29 pts) et un bras B vandétanib 100 mg par jour + RT/TMZ (56 pts). La radiothérapie délivrait 60 Gy et le TMZ était donné à 75 mg/m<sup>2</sup> par jour. Le traitement était poursuivi jusqu'à 12 cycles par TMZ à 150-200 mg/m<sup>2</sup>, J1-5 tous les 28 jours. L'addition du vandétanib au traitement standard semble bien toléré mais les données préliminaires de SSP et de SG sont décevantes sans supériorité évidente par rapport aux données historiques.

La progression après une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie à base de bevacizumab se solde par une survie médiocre. Une équipe américaine (*Abstract 2030 Reardon et al*) a réalisé une méta-analyse, d'après les résultats de 5 études de phase II, évaluant l'intérêt de poursuivre le bevacizumab dans les glioblastomes progressifs sous bevacizumab. Elle a concerné 95 patients en rechute d'un GBM qui avaient reçu auparavant du bevacizumab (BEV) en 1<sup>ère</sup> ligne, dont 53 patients ont poursuivi le bevacizumab et 42 patients ont reçu une nouvelle ligne de chimiothérapie sans bevacizumab. Les caractéristiques sont similaires entre les 2 groupes. La poursuite du bevacizumab améliore modestement la survie globale médiane (6,1 vs 4,5 mois,  $p=0,0135$ ) mais de nombreux biais existent dans cette méta-analyse, tels que l'absence de randomisation ainsi que l'absence de donnée sur les modalités de décision thérapeutique.

## Gliomes de grade III

L'ANOCEF (*Abstract 2034 - O. L. Chinot et al*) a conduit un essai de phase II TEMOBIC qui a testé l'association BCNU à 150 mg/m<sup>2</sup> à J1 + témozolomide (TMZ) 110 mg/m<sup>2</sup>, J1-5, toutes les 6 semaines sur 6 cycles en néoajuvant de la radio-

thérapie conventionnelle dans les gliomes de grade III. Sur les 43 patients évaluable, la réponse objective a été de 38,5% dont 7 RC et 13 RP. La SSP médiane et la survie globale ont été respectivement de 15 et 25 mois. Les toxicités de Grade 3/4 ont été marquées par des thrombopénies ( $n=20$ ), des neutropénies ( $n=13$ ), une élévation des transaminases ( $n=5$ ) et 3 décès toxiques ont été déplorés. L'association paraît efficace dans cette population malgré les caractéristiques pronostiques péjoratives. Toutefois, la toxicité impose une surveillance étroite des patients et une prudence dans les développements futurs.

## Biomarqueurs pronostiques

L'équipe nantaise (*Abstract 2020 Loussouarn et al*) a testé rétrospectivement 3 techniques de détection de la mutation d'IDH1 sur 91 oligodendrogliomes de grade 2 ou 3 (IHC R132H, séquençage par amplification de l'exon 4 incluant le codon 132 et PCR). L'ADN a pu être amplifié dans 90 cas et la mutation identifiée sur 55 de ces 90 tumeurs (61,1%) par séquençage direct. Parmi ces patients, les mutations R132H ont été retrouvées chez 47/55 patients (85,4%). Ces résultats étaient totalement corrélés avec la PCR. D'autres mutations (R132C, R132S et R132G) ont été retrouvées par séquençage dans 8 cas. La mutation R132H a été identifiée en IHC sur 100% des 47 patients chez qui la mutation avait été détectée par séquençage direct. Aucune des 35 autres tumeurs IDH1 sauvage n'a été détectée mutée en IHC. Ces résultats tendent à prouver que la détection de la mutation R132H de IDH1 par IHC est faisable en pratique courante y compris sur des petits échantillons tumoraux et est hautement sensible et spécifique. Compte tenu de la rareté des autres mutations, la PCR ou le séquençage peuvent être réservés uniquement en

seconde intention chez les patients avec une tumeur IDH1 sauvage (IHC).

L'équipe marseillaise (*Abstract 2023 Metellus et al*) a analysé 3 types d'altérations moléculaires (statut mutationnel DH1 codon 132, l'expression de la p53 et la co-délétion 1p19q) et leurs corrélations radio-cliniques sur une série de 89 gliomes de bas grade de phénotype hétérogène. La présence d'une mutation IDH1 est associée avec un meilleur pronostic en analyse multivariée (HR=34.6; IC 95%, 2,72 – 329,32,  $P=0,006$ ). Les tumeurs IDH1 sauvages avaient une infiltration plus importante à l'IRM et étaient toutes p53 négatives et sans co-délétion 1p19q. Cette analyse moléculaire semble identifier un sous type de gliome dit « triple négative », caractérisé sur le plan moléculaire (IDH1 sauvage, p53 négative et 1p19q non codéleté) naturellement agressif, dont il faudra tenir compte dans les futurs essais thérapeutiques dans les gliomes de bas grade.

## Apport de l'imagerie fonctionnelle

Après traitement d'un glioblastome par radiothérapie et témozolomide, il est difficile de différencier entre une progression tumorale précoce et une pseudoprogession sur l'IRM. Dans une étude rétrospective (*Abstract 2009 Graber et al*) comportant 71 patients, l'IRM de perfusion a permis de discerner entre ces deux diagnostics. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### Points à retenir

- Pas de modification des standards
- A priori, peu d'intérêt au temodal intensifié en première ligne
- Peu d'intérêt au traitement d'entretien par bevacizumab à la rechute
- Poursuite de la recherche de biomarqueurs tissulaires ou de nouvelles imageries pour améliorer la prise en charge des patients



# Actualités en cancérologie génito-urinaire : Cancer du rein, de la prostate, de la vessie et tumeurs germinales

CHRISTOPHE MASSARD - Institut Gustave Roussy - Villejuif

D'après les interventions du Pr Karim Fizazi et du Dr Bernard Escudier

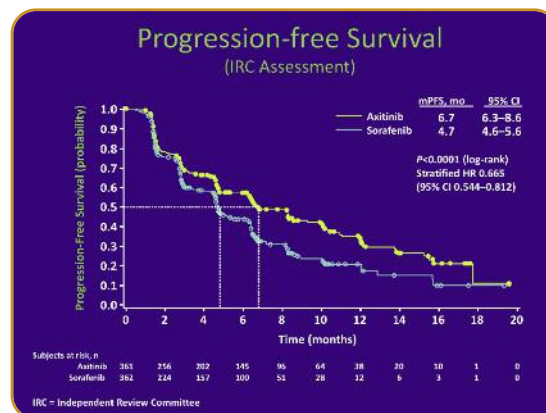
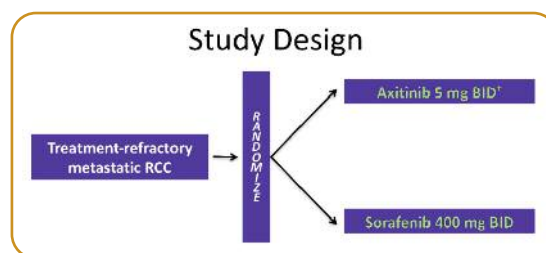
## Points à retenir

- Pas de modification des standards thérapeutiques dans le cancer du rein, à part l'axitinib qui semble supérieur au sorafenib en deuxième ligne de traitement dans les cancers du rein avancés
- L'abiraterone est un nouveau standard dans les cancers de la prostate avancé en rechute après docétaxel, permettant d'augmenter la survie globale et d'améliorer les douleurs
- Les cellules tumorales circulantes pourraient devenir un marqueur intéressant dans le suivi des thérapeutiques dans le cancer de la prostate
- Des nouvelles stratégies thérapeutiques à suivre : cabozantinib, Alaphradine...
- La question de l'intensification avec autogreffe dans les tumeurs germinales est de nouveau ouverte, avec un essai international de phase III qui va bientôt ouvrir

## Cancer du rein

Une étude de phase III a comparé deux traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR dans les cancers du rein avancés en seconde ligne en rechute après échec d'un premier traitement (interféron, bevacizumab, sunitinib, temsirolimus)(Rini et al, Abstract 4503). L'étude AXIS a ainsi comparé le sorafenib (400 mg deux fois par jour) versus l'axitinib, à la dose de 5 mg deux fois par jour. L'objectif principal était de montrer un gain en survie sans progression. Cette étude a inclus plus de 700 malades, et a montré un gain en PFS en faveur du bras axitinib : la PFS médiane était de 6,7 mois dans le bras axitinib versus 4,7 mois dans le bras sorafenib (HR=0,665, IC95% 0,544-0,812 ;  $p<0,0001$ ). Le gain en PFS était surtout significatif chez les patients ayant été traités au préalable par cytokines ou sunitinib. Les taux de réponse objective étaient supérieurs dans le bras axitinib versus sorafenib (19,4% versus

9,4%). Les profils de tolérance étaient différents mais concordants avec ce qui est déjà connu des ces médicaments. Les principales toxicités vues avec l'axitinib étaient de l'hypertension, une fatigue, des nausées-vomissements, et des hypothyroïdies, alors que les toxicités du sorafenib étaient dominées par des syndromes main-pieds et des éruptions cutanées. Ainsi, l'axitinib a démontré une supériorité par rapport au sorafenib en deuxième ligne de traitement, et pourrait devenir le prochain standard dans les cancers du rein avancés. D'autres questions se posent maintenant : est-ce que l'axitinib est meilleur que le sunitinib/pazopanib en première ligne ? est-ce que l'axitinib est supérieur à l'everolimus en deuxième ligne ?



Figures1: Courbe de survie (PFS) de l'étude AXIS (axitinib versus sorafenib)

<b>Axitinib</b>	12,1 mois
<b>Sorafenib</b>	6,5 mois
<b>Sunitinib</b>	8,1 mois
<b>Pazopanib</b>	7,2 mois

**Tableau 1 :**

PFS en deuxième ligne dans les cancers du rein avancés après cytokine

Une étude du Dana-Farber de Boston (Schutz et al, ASCO 2011, Abstract 4506) s'est intéressée à l'étude des polymorphismes génétiques dans le risque de rechute des cancers du rein localisés. Les auteurs se sont intéressés à 691 patients suivis pour un cancer du rein, dont 403 patients avec un cancer du rein localisé. Différents facteurs pronostiques étaient corrélés au risque de rechute comme le "performans status", la taille tumorale, le stade clinique, le grade de Fuhman et le type histologique. Les auteurs ont montré aussi que certains SNPs étaient associés à un risque de rechute, en particulier le SNPs c-MET : rs11762213, avec une survie sans progression de 49,8 mois pour le variant G/G et de 17,3 mois pour le variant A/A ou A/G. Des études complémentaires sont nécessaires, mais cette étude souligne le potentiel intérêt de marqueurs génétiques pour le suivi des patients atteints de cancer du rein localisé.

#### Quelques autres messages

- Bevacizumab + low dose IFN: PFS 14.6 mois!!!! (Melichar et al)
- Pas de corrélation entre réponse en première ligne et réponse en deuxième ligne (Al Marrawi et al)
- Dovitinib: un nouveau TKI à suivre (Angevin et al)

#### Un ASCO 2012 très attendu

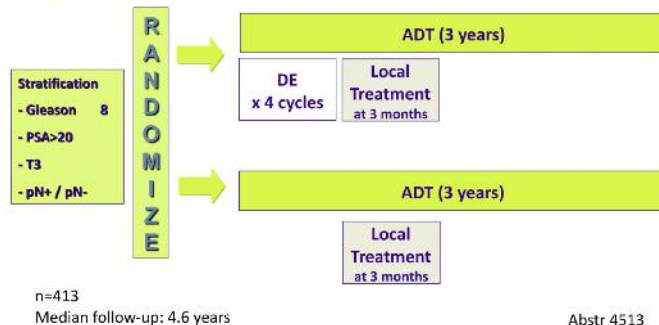
- Résultats des études de comparaison Pazopanib vs Sunitinib:
  - COMPARZ
  - PISCES
- Résultats des études en première ligne:
  - TIVOZANIB (vs sorafenib)
  - AXITINIB (vs sorafenib)
- Résultats des études de combinaisons:
  - INTORACT (IFN bevacizumab vs Temsirolimus bevacizumab)
  - RECORD 2 (IFN bevacizumab vs Everolimus bevacizumab)

## Cancer de la prostate

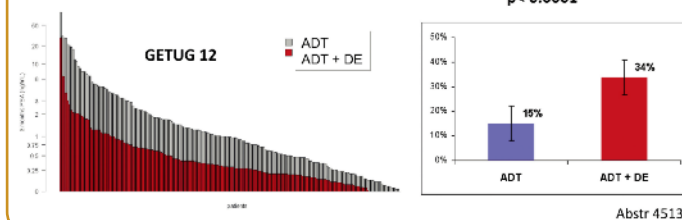
Aucune étude présentée ne change les standards dans la prise en charge des cancers de la prostate cette année. Cependant, il est à rappeler que depuis deux ans quatre phases III ont démontré un bénéfice clinique (en survie globale, ou en diminution des événements osseux) et ont modifié les standards thérapeutiques de la prise en charge des cancers de la prostate avancés.

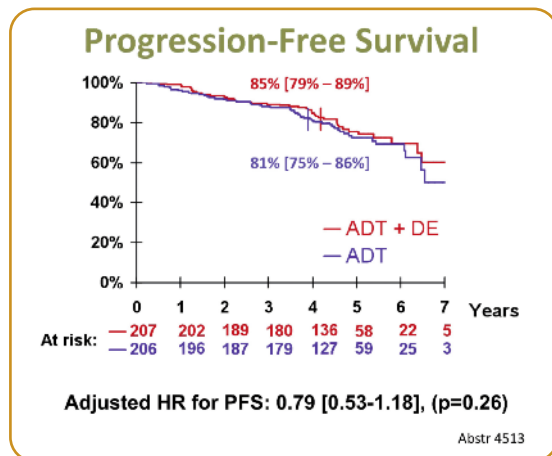
L'essai GETUG 12 a été présenté par K Fizazi (Abstract 4513), et a testé l'hypothèse du bénéfice d'une chimiothérapie par docétaxel chez les patients ayant un cancer de la prostate à haut risque (**Figures 2**). Cette étude a inclus 413 patients avec un cancer de la prostate à haut risque qui étaient randomisés entre le traitement standard (radiothérapie et hormonothérapie pendant 3 ans), versus 3 cycles de chimiothérapie néoadjuvante avant le traitement standard (radiothérapie et hormonothérapie pendant 3 ans). Les résultats montrent une diminution du taux de PSA plus importante à 3 mois dans le bras chimiothérapie versus pas de chimiothérapie. Par contre, il n'y a pas de différence en terme de PFS ou de survie globale pour l'instant après un suivi médian de presque 5 ans. Des analyses ultérieures sont prévues. Il est à noter que la survie globale de ces patients considérés à haut risque est de 94% à 5 ans.

#### Docetaxel in localized prostate cancer GETUG 12 trial



#### PSA response (assessed at 3 months)

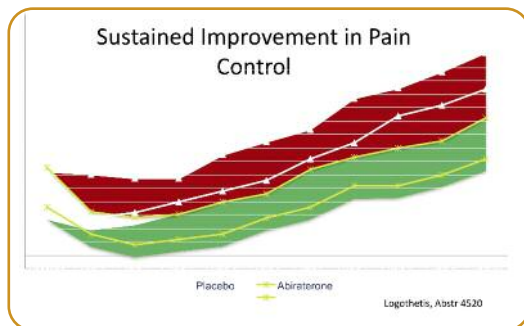
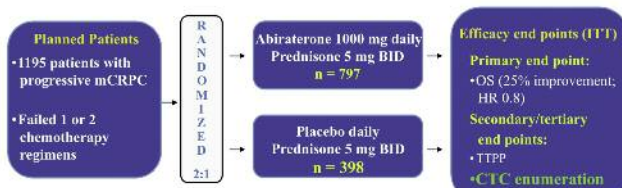




Figures 2

Pour les cancers de la prostate résistant à la castration métastatique, quatre études ont démontré ces deux dernières années un bénéfice clinique pour les patients : la cabazitaxel, le vaccin PROVENGE, le denosumab et l'abiratéron. L'abiratéron est une nouvelle hormonothérapie, un inhibiteur sélectif du CYP17 qui inhibe la synthèse des androgènes. L'essai de phase III randomisé COU-301 qui a inclus 1195 patients a été communiqué l'année dernière au congrès de l'ESMO 2010 à Milan, et a montré que l'abiratéron plus stéroïdes augmente la survie globale des patients avec un CRPC métastatique comparé à un placebo plus stéroïdes (Figures 3).

### COU-AA-301: A Phase 3 Trial of Abiraterone-Prednisone vs Placebo-Prednisone



Figures 3

Cette année, Logotheis a montré (Abstract 4520) que le traitement par abiratéron permet de contrôler mieux les douleurs par rapport au placebo. De plus, ce traitement permet de différer l'apparition des événements osseux (301 jours *versus* 150 jours) (Tableau 2).

### Abiratéron

	AA (n = 797)	Placebo (n = 398)	P Value
<b>Overall survival</b>			
Median, months	14.8	10.9	< 0.0001
<b>PSA response rate</b>			
Total	38.0%	10.1%	< 0.0001
Confirmed	29.1%	5.5%	< 0.0001
<b>Radiographic PFS</b>			
Median, months	5.6	3.6	< 0.0001
<b>Time to first SRE (pathologic fracture/spinal cord compression/palliative radiation/bone surgery)</b>			
25 <sup>th</sup> percentile, days	301.0	150.0	< 0.0001

Logotheis, Abstr 4520

Tableau 2

Il est à rappeler que tous les patients inclus dans l'étude COU-301 testant l'abiratéron ont eu un prélèvement pour un dosage de cellules tumorales circulantes (CTCs) avec la technologie VERIDEX. Cette technique permet un comptage des CTCs dans le sang des patients avec un CRPC. Il a été montré au préalable que le taux de CTCs (< ou > 5 CTC dans 7,5 ml de sang) avait une valeur pronostic importante chez les patients atteints de CRPC avancé. Il a été montré par H Scher (Abstract 4517) que l'abiraterone améliore la survie des patients avec un taux élevé ou non de CTCs. De plus, l'abiratéron permet de diminuer de façon importante le taux de CTCs chez les patients comparés au placebo plus stéroïdes (Tableau 3). Cette étude montre potentiellement l'intérêt des CTCs pour monitorer un traitement antitumoral chez les patients atteints de cancer de la prostate avancé.

### Conversion Rates From Unfavorable ( $\geq 5$ CTC) to Favorable ( $< 5$ CTC) Were Significantly Higher With Abiraterone Acetate Relative to Placebo

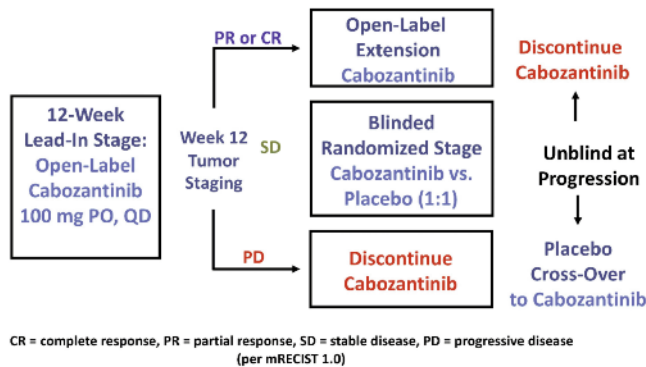
	Week 4		Week 8		Week 12	
No. of patients with baseline CTC $\geq 5$ and a postbaseline CTC value	422		374		330	
Conversion status	AA (n = 272)	Placebo (n = 150)	AA (n = 245)	Placebo (n = 129)	AA (n = 217)	Placebo (n = 113)
Conversion	42%	14%	50%	17%	48%	17%
(n)	(113)	(21)	(123)	(22)	(105)	(19)
P value	< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	

Scher, Abstr LBA 4517

Tableau 3

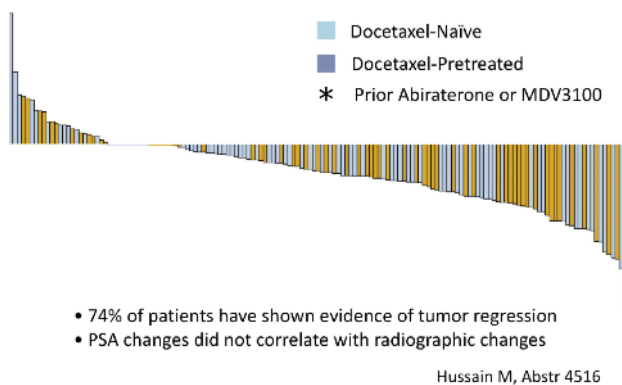
Enfin, une étude de phase II a été particulièrement remarquée à cause de résultats spectaculaires d'un nouveau composé appelé le Cabozantinib (XL184), un inhibiteur du VEGFR et de MET. Hussain et al, (Abstract 4516) ont donc communiqué les données de la phase II randomisée du cabozantinib chez des patients avec un CRPC métastatique. (Figure 4) Cette étude a inclus 151 patients, et montre une diminution des masses tumorales évaluables de plus de 74%, une diminution des douleurs (chez 67% des patients), une amélioration spectaculaire des scintigraphies osseuses (76% de réponse partielle) et une amélioration de la PFS par rapport au placebo (21 semaines versus 6 semaines). Cette nouvelle molécule est en évaluation chez des patients pré traités par docétaxel et de nombreux programmes cliniques sont en cours de développement.

### Randomized Discontinuation Design



Hussain M, Abstr 4516

### Effects in Measurable Soft Tissue Lesions (N = 151 patients with ≥ 1 post-baseline assessment)



Hussain M, Abstr 4516

Figures 4

## Tumeurs germinales

Aucune étude n'a montré de modification de la prise en charge des tumeurs germinales, l'important restant dans cette pathologie d'appliquer les stratégies thérapeutiques validées par les consensus internationaux (Figure 5).

### Advanced Germ Cell Cancer IGCCCG Consensus Classification

Good prognosis 60% all patients 90% PFS	NS + S Low markers No non-pulmonary visceral mets
Intermediate prognosis 25% all patients 75% PFS	NS Intermediate markers AFP < 1000-10,000 ng/ml HCG < 5000-50,000 U/l LDH 1.5-10 x ULN S Non-pulmonary visceral mets
Poor prognosis 15% all patients < 50% PFS	NS High markers and/or Non-pulmonary visceral mets and/or Mediastinal primary

IGCCCG JCO, 1997

Figure 5

Une étude de l'EORTC qui était très attendue s'est intéressée aux patients avec des tumeurs germinales de pronostic intermédiaire, pour lesquels il était proposé de comparer une chimiothérapie de type BEP (4 cycles selon les standards), versus un traitement associant le BEP classique au paclitaxel (4 cycles de T-BEP). Cette étude a randomisé 337 patients (169 dans le bras BEP et 168 dans le bras T-BEP). Dans chaque bras 13 patients respectivement ont été considérés comme inéligibles. En analyse en intention de traiter, la différence en survie globale et en survie sans progression n'est pas significative, et il n'y a donc pas de différence entre BEP et T-BEP (Figure 6 a et b). Ainsi, le standard actuel reste de traiter les patients avec TG de pronostic intermédiaire par 4 cycles de BEP, comme ce qui est fait depuis maintenant plus de 30 ans.

### T-BEP vs BEP Progression-free survival

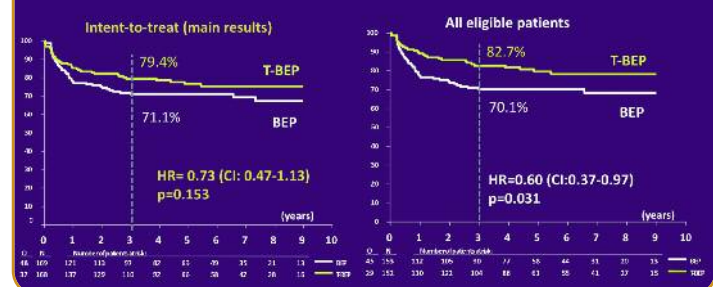


Figure 6a



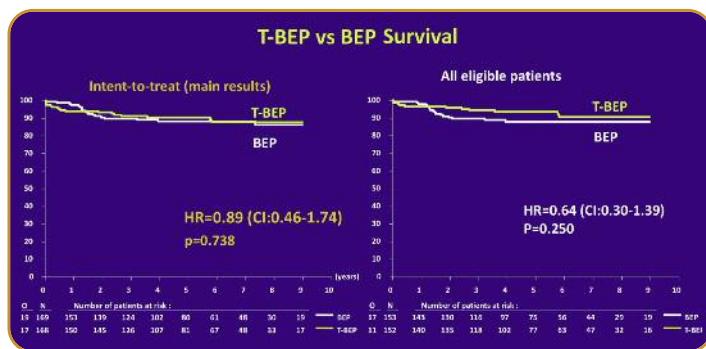


Figure 6b

Pour les patients avec une tumeur germinale en rechute, il est possible de proposer une chimiothérapie de rattrapage à base d'ifosfamide (traitement standard), ou de proposer une intensification avec autogreffe. Le groupe allemand a été très actif dans la recherche sur le traitement de chimiothérapie à haute dose. Lorch et al, (Abstract 4507) ont communiqué la mise à jour de l'essai allemand publié dans le JCO en 2007 qui compare deux modalités d'intensification chez des patients en rechute. Cette essai compare une chimiothérapie standard de type VIP et trois intensification (carboplatine et etoposide) versus trois chimiothérapie standard VIP et une intensification (carboplatine, etoposide et cyclophosphamide). Cette étude n'avait pas montré de différence en terme de PFS, et

l'actualisation à 6 ans ne met pas en évidence de différence. Par contre, il existe une différence en survie globale en faveur du bras triple intensification, en relation avec un excès de décès toxiques dans le bras B. Cette étude montre l'intérêt du type d'intensification, et l'importance d'améliorer la gestion des toxicités de ces protocoles. En parallèle, une autre étude publiée par Lorch A et Beyer J montre un potentiel intérêt pour l'intensification par rapport à une chimiothérapie standard chez les patients en rechute. Cette hypothèse va être testée dans une future phase III, qui sera ouverte en France qui a pour but de comparer chez des patients en rechute d'une tumeur germinale une chimiothérapie standard à base d'ifosfamide à une triple intensification (essai TIGER). ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

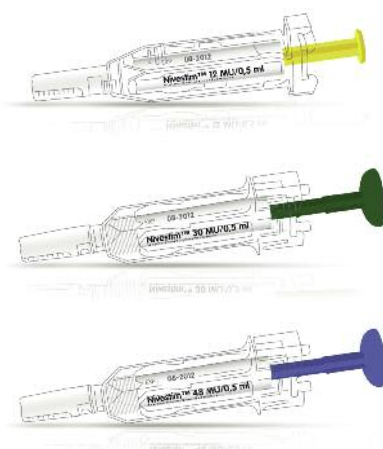
- Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IG, Berdel WE, Weissinger F, Schleicher J, Egerer G, Haas A, Schirren R, Beyer J, Bokemeyer C, Rick O; German Testicular Cancer Study Group. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2778-84.
- Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, De Giorgi U, Fléchon A, Margolin K, Lotz JP, Germà-Lluch JR, Powles T, Kollmannsberger C, Beyer J. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2178-84. Epub 2011 Mar 28.

## RENCONTRES . . .



### Un nouveau filgrastim : Nivestim™, indiqué dans la prévention de la neutropénie fébrile chimio-induite

Le laboratoire Hospira annonce aujourd'hui la mise à disposition en France, de son nouveau filgrastim : Nivestim™ avec une AMM obtenue dans la **réduction de l'incidence et de la durée des neutropénies chimio-induites en oncologie et en hématologie**. Nivestim™ a les mêmes indications que le filgrastim Amgen.



Nivestim™ a bénéficié d'un développement clinique exigeant et de qualité, composé d'études pré-cliniques et cliniques en comparaison avec le médicament de référence. Il a ainsi démontré dans une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, incluant 279 patientes atteintes d'un cancer du sein, **une équivalence d'efficacité et un profil de tolérance similaire au filgrastim Amgen**.

Nivestim™ est le deuxième biosimilaire du laboratoire Hospira après Retacrit® (époétine zêta), première EPO biosimilaire à avoir été utilisée en oncologie-hématologie dans la correction de l'anémie chimio-induite.

Le caractère innovant de Nivestim™ réside dans la combinaison unique et inédite de plusieurs avantages :

- 3 dosages dont un à usage pédiatrique (48 MU, 30 MU et 12 MU)
- des blisters individuels et des conditionnements unitaires
- des seringues sécurisées prêtes à l'emploi
- une stabilité de 7 jours à température ambiante.

A l'issue de cette période, le produit ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être jeté.

- un prix public TTC inférieur aux autres filgrastim.

Leader mondial des spécialités génériques injectables hospitalières, Hospira offre aujourd'hui l'un des portefeuilles de génériques et de biosimilaires en oncologie-hématologie le plus large au monde.

[www.hospira.com](http://www.hospira.com)

D'après un communiqué de presse de Hospira France

## Associations : du lymphome au cancer du sein

J. Halimi

### 15 septembre 2011 : Journée Mondiale du Lymphome

L'association France Lymphome Espoir organise pour la 5<sup>e</sup> année consécutive l'édition française de la Journée Mondiale du Lymphome, le 15 septembre 2011.

Cet événement permet au grand public, patients, entourage, professionnels de santé, représentants des pouvoirs publics et institutions de santé de **s'informer et d'échanger sur le lymphome** à travers des **réunions** ainsi que des **manifestations sportives et culturelles**.

Cette année, l'association souhaite **informer et sensibiliser le grand public** sur le lymphome à travers **une campagne qui se veut disruptive, décalée et vulgarisée**. Vous pourrez retrouver les vidéos de la campagne sur la plateforme web dédiée [www.lymphormez-vous.com](http://www.lymphormez-vous.com) <[www.lymphormez-vous.com](http://www.lymphormez-vous.com)>. Le site, sur lequel vous pourrez également trouver de nombreuses informations sur la pathologie, sera mis en ligne le **vendredi 2 septembre**.

**Par ailleurs, des rencontres et initiatives régionales sont organisées dans 12 villes Françaises du 10 au 30 septembre** : Amiens, Caen, Chantilly, Le Porge, Lille, Limoges, Lyon, Paris (1<sup>er</sup> et 10<sup>ème</sup> arrondissements), Poitiers, Rouen, St Laurent/Mer – Port en Bessin et Tours.

France Lymphome Espoir publie par ailleurs un **guide sur le lymphome non hodgkinien en partenariat avec l'Institut National du Cancer**.

Cette journée d'information et de sensibilisation est relayée dans toute la France grâce à l'appui de l'**Institut National du Cancer (INCa)**, la **Ligue contre le cancer**, la **Société Française d'Hématologie (SFH)** et au soutien privilégié de **Roche**.

*D'après un communiqué de presse de l'Association France Lymphome Espoir*



### L'ARC ouvre une plate-forme de dialogue en ligne à l'occasion d'Octobre Rose

À l'occasion d'Octobre Rose, le mois de sensibilisation et de mobilisation contre le cancer du sein, **l'ARC ouvre sur Internet une plateforme d'échange** en ligne entre le grand public et les chercheurs. Pendant 4 semaines (du 3 au 28 octobre), les internautes vont pouvoir poser en direct leurs questions à des spécialistes de la recherche sur le cancer du sein.

[www.questions-chercheurs.com](http://www.questions-chercheurs.com), avec 4 chercheurs de renom pour répondre aux questions du grand public :

- Fabrice André, Chercheur sur les thérapies ciblées et les chimiothérapies
- Philippe Bougnoux, Chercheur sur la nutrition
- Alain Fourquet, Chercheur sur les traitements par radiothérapie
- Sylvie Mazoyer, Chercheuse sur les prédispositions génétiques

Au cours de ces 5 dernières années, l'ARC a financé 539 projets de recherche relatifs au cancer du sein, pour un montant global de plus de 26 millions d'euros.

Environ 130 de ces projets sont actuellement en cours de financement.

*D'après un communiqué de presse de l'ARC*

### Octobre Rose et Cancer du sein : des patientes de l'Institut Gustave Roussy témoignent

À l'occasion d'Octobre Rose, des femmes ont souhaité partager leur vécu avec beaucoup de vérité, d'émotions, de combat, de sensibilités, d'espoir... Elles racontent leur cancer du sein et leur parcours de soins à l'Institut de cancérologie Gustave Roussy (IGR) de Villejuif. Un parcours rassurant, des soins performants, une équipe humaine à leur écoute, des soins de support adaptés... En reconnaissance, elles participent cette année à la marche-course familiale IGR Odysseya Paris 2011 dont l'intégralité des fonds est reversée à la recherche sur les traitements personnalisés du cancer du sein menée à l'IGR.

#### Marche course Odysseya Paris : 22 000 participants le 2 octobre 2011 ?

C'est le défi que lance Odysseya Paris, l'étape la plus importante du circuit Odysseya, qui se déroulera pour la 3<sup>ème</sup> année consécutive au profit de l'Institut de cancérologie Gustave Roussy, le dimanche 2 octobre 2011 au départ de l'Esplanade du Château de Vincennes.

Les inscriptions en ligne sont ouvertes jusqu'au 28 septembre, alors inscrivez-vous : [www.odyssea-paris.com](http://www.odyssea-paris.com)

En 2009 et 2010, Odysseya a permis de collecter 430.000 euros au profit de l'Institut Gustave Roussy, pour financer un programme de recherche sur les traitements personnalisés des cancers du sein.

*D'après un communiqué de presse de l'IGR*

# Savoir prescrire... le mitotane (Lysodren®)

S. HESCOT<sup>(1,3)</sup>, C. CHOUGNET<sup>(1)</sup>, S. SALENAVE<sup>(2)</sup>, S. LEBoulLEUX<sup>(1)</sup>, M. LOMBÈS<sup>(3)</sup>,  
M. SCHLUMBERGER<sup>(1)</sup>, J. YOUNG<sup>(2,3)</sup> ET E. BAUDIN<sup>(1)</sup>

1 : Cancérologie endocrinienne, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

2 : Endocrinologie et Maladies de la Reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, site Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris.

3 : Unité INSERM 693, Faculté de Médecine Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

**L**e mitotane ou o,p'DDD, est un isomère d'un insecticide apparenté au DDT : le DDD, responsable de l'effet cytotoxique surrénalien de cette molécule. Il est développé par le **laboratoire HRA en Europe, sous le nom de Lysodren®**, et est de prescription hospitalière. En Europe, le mitotane est recommandé dans la prise en charge anti-tumorale du corticosurrénalome avancé. Le mitotane est également utilisé dans le syndrome de Cushing pour ses propriétés anti-sécrétoires, ce qui fera l'objet d'un paragraphe spécifique.

## Mitotane et Corticosurrénalome

▶▶▶▶

### Historique et mécanisme d'action

L'effet adrénolytique du mitotane a d'abord été mis en évidence chez le chien avec le DDD à la fin des années 40<sup>(1)</sup>. La première étude chez l'homme a été réalisée en 1953 et a mis en évidence une inhibition de la stéroïdogenèse associée à l'atrophie corticosurrénalienne<sup>(2)</sup>. Nichols montre par la suite que l'isomère actif est l'o,p'DDD<sup>(3)</sup>. En 1957, un effet anti-tumoral chez les patients porteurs de corticosurrénalome est retrouvé<sup>(4)</sup>. A ce jour, le mécanisme d'action de ce médicament reste mal compris. La litté-

rature actuelle suggère que l'o,p'DDD est métabolisé en o,p'DDA, son métabolite supposé actif, au niveau hépatique. Il aurait ensuite une action mitochondriale au niveau des cellules corticosurrénaliennes responsable de l'effet cytotoxique par la production de radicaux libres<sup>(5)</sup>.

▶▶▶▶

### Pharmacologie

L'absorption du mitotane se fait au niveau intestinal. Sa biodisponibilité est faible, variable d'un patient à l'autre, de l'ordre de 35% de la dose absorbée et améliorée par l'absorption conjointe de graisse. Son élimination est donc essentiellement digestive (fèces) puis urinaire (25-50%) et biliaire (15%).

Le pic plasmatique est atteint entre 3 et 5 heures après la prise d'une dose unique et la demi-vie est très longue, de 156 jours en moyenne avec de grandes variations d'un patient à l'autre. L'o,p'DDD est une molécule très lipophile qui se répartit par conséquent dans les tissus riches en graisse tels que les surrénales, le tissu adipeux ou encore le système nerveux central. Son transport plasmatique se fait au sein des lipoprotéines.

▶▶▶▶

### Indication

**En Europe le mitotane a l'AMM pour le traitement des corticosurrénalomes inopérables et/ou métastatiques (Figure 1).** Dans cette indication, les

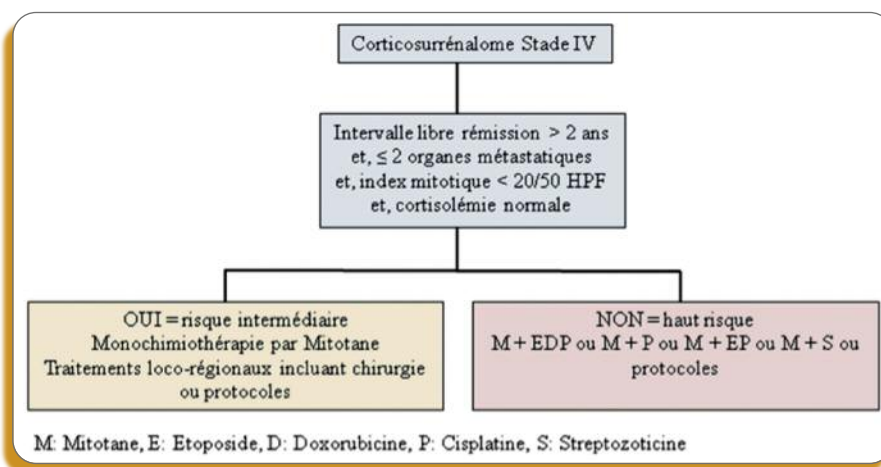


Figure 1 : Algorithme de l'Institut Gustave Roussy pour la prise en charge du corticosurrénalome à stade avancé

Digestifs	nausées, inconfort épigastriques, anorexie, diarrhées, vomissements, colite, hypersialorrhées
Neurologiques	myasthénie, paresthésies, confusion, vertige, somnolence, troubles de l'équilibre, polynévrite, ataxie
Biologiques	hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, allongement du TCA, cytolysé hépatique, leucopénie
Ophtalmologiques	vision floue, maculopathie, diplopie, opacités cristalliniennes
Autres, plus rares	bouffées de chaleur, rashes cutanés, gynécomasties, hypouricémies, cystites hémorragique, hyper ou hypotension, fièvre

Tableau 1 : Effets secondaires du mitotane.

différentes études montrent une réponse objective du mitotane de 13 à 33%, sans potentialisation démontrée de l'association aux autres chimiothérapies. Ce taux de réponse est de 30 à 60% lorsque la mitotanémie plasmatique est supérieure à 14 mg/L<sup>(6,7)</sup> et plusieurs études rétrospectives suggèrent un bénéfice sur la survie de ce traitement<sup>(8-10)</sup>. Il a également été montré que les mitotanémies supérieures à 20 mg/L s'accompagnaient de toxicité neurologique plus fréquente<sup>(6,7)</sup>. Ces résultats amènent à considérer le mitotane comme la chimiothérapie la plus efficace du corticosurrénalome en 2011. Sur cette base plusieurs études rétrospectives ont analysés les effets du mitotane en traitement adjuvant de la chirurgie. Les résultats actuels sont encourageants et ont conduit à l'ouverture d'un premier essai international randomisé dans cette indication : l'étude ADJUVIO.



#### Posologie et mode d'administration

Le mitotane est délivré en comprimés de 500 mg. Il est recommandé de prendre les comprimés en 3 à 4 prises par jour, de préférence avec un repas riche en graisse. La posologie sera adaptée en fonction de la mitotanémie et des effets secondaires éventuels, l'objectif étant

d'obtenir une mitotanémie dans les taux thérapeutiques (entre 14 et 20 mg/L) le plus rapidement possible<sup>(7)</sup>. La stratégie classique de prescription consiste à débiter par une faible dose de 1 à 2 g par jour puis à augmenter progressivement par palier d'une semaine. Ainsi, le délai d'obtention d'une mitotanémie efficace peut varier de 3 à 6 mois, ce qui est long dans ce contexte de maladie agressive et rapidement évolutive. Il a été récemment démontré qu'une stratégie « forte dose » permet d'obtenir un délai d'efficacité à 4 semaines chez 30% des patients environ. Cette méthode, adaptée au corticosurrénalome, préconise de débiter à 1 à 2 g par jour et d'augmenter rapidement jusqu'à la dose maximale tolérée sur le plan clinique : 4-6 g par jour le plus souvent (S Maucière ECE 2011). Il n'existe pas de donnée publiée comparative de ces deux types d'approche. L'adaptation individuelle en fonction de la tolérance clinique et des mitotanémies est essentielle.



#### Contre-indications et effets indésirables

Ils sont résumés dans le **tableau 1**. Les contre-indications sont peu nombreuses, principalement une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des exci-

**Mitotanémie** : seuil thérapeutique entre 14 et 20 mg/L, surveillance initiale de la mitotanémie tous les 15 jours jusqu'à obtention du premier pic plasmatique et en cas de signes de surdosage.

**Surveillance biologique** : NFS, ionogramme, bilan hépatique, bilan lipidique

**Traitement d'une anomalie du bilan lipidique**

**Adaptations thérapeutiques** : majoration des doses d'hydrocortisone, relais AVK par héparine

**Arrêt du mitotane** 10 jours avant une chirurgie

Tableau 2 : Précautions d'emploi du mitotane

pients, l'allaitement et la grossesse. Il n'y a pas eu d'étude de reproduction chez l'animal avec le mitotane mais les rares données rapportées chez l'homme révèlent des anomalies surrénales chez le fœtus. Ainsi, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après arrêt du traitement tant que la mitotanémie est détectable. Les effets secondaires sont nombreux, souvent responsables de problèmes de compliance thérapeutique. Cependant, la toxicité du mitotane reste acceptable à long terme<sup>(11)</sup>. A l'initiation, les principaux effets secondaires sont digestifs, tandis que les effets neurologiques apparaissent en cas de surdosage (mitotanémie >20 mg/L) et sont réversibles à l'arrêt ou la diminution du traitement. De plus, les perturbations du bilan hépatique sont si fréquentes (élévation des gammaGT) que leur absence doit remettre en question la compliance du patient.



#### Précautions d'emploi

Elles sont résumées dans le **tableau 2**. Une surveillance de la mitotanémie est nécessaire, initialement tous les 15-30 jours jusqu'à obtention du premier pic plasmatique situé dans le seuil thérapeutique (14-20 mg/L) puis tous les 2-3 mois et adaptée à la tolérance clinique. Les dyslipidémies sont fréquentes et



sensibles à un traitement par statine. Du fait de son effet adrénolytique, le mitotane induit une insuffisance surrénalienne. Il augmente également la protéine de liaison du cortisol (CBG). De ce fait, mais aussi en raison de son effet inducteur enzymatique, une substitution par fortes doses de glucocorticoïdes est nécessaire (50 à 80 mg par jour). Une substitution de l'axe minéralocorticoïde peut également être indiquée à long terme. Une diminution des hormones thyroïdiennes dont la physiopathologie n'est pas connue peut se voir chez certains patients. Cependant un traitement substitutif n'est indiqué qu'en cas de signes cliniques d'hypothyroïdie. Du fait de l'allongement du temps de saignement par le mitotane, une interruption du traitement une semaine avant une chirurgie programmée est nécessaire. Enfin, l'effet inducteur enzymatique du mitotane sur le CYP3A hépatique amène à envisager un relais AVK par héparine, à recontrôler l'équi-

libre d'un traitement antiépileptique, à augmenter les doses d'hydrocortisone et à favoriser une contraception mécanique.

## Mitotane et syndrome de Cushing

En plus de son effet anti-tumoral, le mitotane inhibe la stéroïdogénèse surrénalienne. Cet effet anti-sécrétoire serait secondaire à une liaison covalente du mitotane à différentes enzymes impliquées telles que CYP11A ou CYP11B1<sup>(12)</sup> et justifie son utilisation dans le syndrome de Cushing. En oncologie, il peut ainsi être prescrit chez des patients porteurs de syndrome de Cushing paranéoplasique secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH<sup>(13)</sup>. L'effet anti-sécrétoire du mitotane apparaît plus précocement et les doses nécessaires sont plus faibles. Il est souvent pres-

crit en association à d'autres anti-sécrétoires agissant plus rapidement tels que le kétoconazole ou la métopirone. En cas de syndrome de Cushing sévère, cette trithérapie peut être une alternative à la surrénalectomie bilatérale<sup>(14)</sup>. L'objectif chez ces patients n'est donc pas l'obtention d'une mitotananémie efficace mais la baisse de la sécrétion hormonale (évaluée par la surveillance du cortisol libre urinaire) associée à une amélioration des symptômes.

Au total, le mitotane est le traitement de référence des corticosurrénalomes inopérables et/ou métastatiques. L'obtention d'une mitotananémie efficace associée à une tolérance clinique correcte du médicament en assurent son efficacité. ■

Conflits d'intérêts :  
orateur ou rédacteur occasionnel

## RÉFÉRENCES

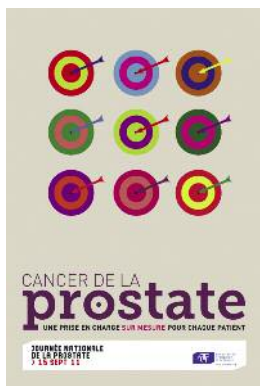
1. Nelson AA, Woodard G 1949 Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2,2-bis(parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD or TDE). *Arch Pathol (Chic)* 48:387-394
2. Bergenstal DM, Dao TL 1953 Management of Addison's disease in adrenalectomized patients. *Bull NY Acad Med* 29:295-306
3. Nichols J, Hennigar G 1957 Studies on DDD, 2,2-bis (parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane. *Exp Med Surg* 15:310-316
4. Hertz R, Bergenstal DM, Lubs HA, Jackson SJ 1957 Observations on adrenal carcinoma with special reference to the effects of amphenone. *Cancer* 10:765-776
5. Martz F, Straw JA 1977 The in vitro metabolism of 1-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane (o,p'-DDD) by dog adrenal mitochondria and metabolite covalent binding to mitochondrial macromolecules: a possible mechanism for the adrenocorticolytic effect. *Drug Metab Dispos* 5:482-486
6. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, Krans HM 1994 Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 69:947-951
7. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, Schlumberger M 2001 Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'-DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 92:1385-1392
8. Hermans IG, Fassnacht M, Terzolo M, Houterman S, den Hartigh J, Lebouilleux S, Daffara F, Berruti A, Chadarevian R, Schlumberger M, Allolio B, Haak HR, Baudin E Plasma concentrations of o,p'-DDD, o,p'-DDA, and o,p'-DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1844-1851
9. Fareau GG, Lopez A, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R 2008 Systemic chemotherapy for adrenocortical carcinoma: comparative responses to conventional first-line therapies. *Anticancer Drugs* 19:637-644
10. Wangberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, Nilsson B, Nilsson O, Jakobsson CE, Lindstedt S, Oden A, Ahlman H The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr Relat Cancer* 17:265-272
11. Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V, Testa E, Dogliotti L, Angeli A 2000 Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2234-2238
12. Cai W, Counsell RE, Schteingart DE, Sinsheimer JE, Vaz AD, Wotring LL 1997 Adrenal proteins bound by a reactive intermediate of mitotane. *Cancer Chemother Pharmacol* 39:537-540
13. Donadille B, Groussin L, Waintrop C, Abbas H, Tenenbaum F, Dugue MA, Coste J, Bertagna X, Bertherat J Management of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropin secretion with 1,ortho-1, para'-dichloro-diphenyl-dichloro-ethane: findings in 23 patients from a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 95:537-544
14. Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF, Brailly-Tabard S, Lebouilleux S, Schlumberger M, Baudin E, Chanson P, Young J Mitotane, Metopirone, and Ketoconazole Combination Therapy as an Alternative to Rescue Adrenalectomy for Severe ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*



## Cancer de la prostate : des avancées

J. Halimi

**7<sup>ème</sup> Journée Nationale de la prostate –  
15 septembre 2011**  
**Cancer de la prostate : une prise en  
charge sur mesure pour chaque patient**



Le cancer de la prostate concerne 300 000 hommes en France, avec **environ 71 500 nouveaux cas chaque année. C'est le cancer le plus fréquent, dans notre pays** : il touche un homme sur six entre 60 et 79 ans.

**Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme, la première, après 50 ans,** selon les

données publiées en 2011 par l'Institut de Veille Sanitaire ; la mortalité liée à la maladie a baissé de 33 % entre 1990 et 2008, grâce aux progrès réalisés en termes de diagnostic, de spécification de la tumeur et de prise en charge.

Aujourd'hui, la prise en charge du cancer de la prostate est de plus en plus personnalisée. Elle tient compte de :

- la nature de la tumeur,
- l'avancement du cancer,
- l'âge du patient,
- son état général,
- l'existence de symptômes,
- ses choix de vie.

Elle est mise en oeuvre, en accord avec le patient, par une équipe pluridisciplinaire dont les expertises croisées sont un gage de qualité des soins.

**A l'occasion de la Journée Nationale de la Prostate du 15 septembre 2011, les urologues de l'Association Française d'Urologie (AFU) mettent l'accent sur la mosaïque des cancers de la prostate et la mosaïque des stratégies proposées : surveillance active, radiothérapie, traitements médicaux ou chirurgicaux ; à la lumière des analyses les plus récentes, quelles sont les options que l'équipe médico-chirurgicale peut proposer au patient ?**

**Ils insistent aussi sur l'importance de la transdisciplinarité de la prise en charge et du suivi réalisés en relation avec le médecin généraliste.**

La Journée Nationale de la Prostate est un rendez-vous essentiel, l'occasion de promouvoir l'information de tous les patients et de leur entourage, afin de donner à chacun les outils nécessaires pour s'engager, avec l'équipe médicale, dans son combat contre son cancer.

*D'après un communiqué de presse de l'AFU*

**AMM pour l'abiratéronne  
(Zytiga® - Janssen Cilag)  
dans le cancer de prostate  
métastatique résistant à la castration**



À l'issue d'une procédure prioritaire menée par l'Agence européenne des médicaments (EMA), et suite à l'avis favorable émis par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) le 22 juillet 2011, la Commission européenne a approuvé **l'AMM de ZYTIGA® (acétate d'abiratéronne), per os**, à prise quotidienne unique. L'acétate d'abiratéronne est approuvé pour être utilisé en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC) métastatique chez les hommes adultes dont la pathologie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

L'acétate d'abiratéronne est un **inhibiteur de la biosynthèse des androgènes** qui agit en inhibant sélectivement le système enzymatique CYP17, indispensable à la production des androgènes.

Les résultats de l'étude pivot de phase 3 (n = 1195), multicentrique (147 centres, 13 pays), contrôlée *versus* placebo, randomisée, montrent qu'au moment d'une **analyse intermédiaire** pré-spécifiée, après un suivi de 12,8 mois, le traitement par acétate d'abiratéronne en association avec prednisone ou prednisolone, entraîne **une diminution de 35,4% du risque de décès et une amélioration de 3,9 mois de la survie globale moyenne** (14,8 mois contre 10,9 mois), par rapport au traitement par placebo plus prednisone ou prednisolone.

**Les résultats de l'analyse finale** (avec une période de suivi de 20,2 mois) sont compatibles avec ceux d'une analyse intermédiaire, avec **une amélioration de 4,6 mois de la médiane de survie globale** en faveur de l'acétate d'abiratéronne.

L'effet bénéfique de l'acétate d'abiratéronne associé à la prednisone sur la survie globale a été constaté dans tous les sous-groupes.

Chez les patients qui ont rapporté au moins deux fois une douleur intense associée à leur pathologie, ceux traités par acétate d'abiratéronne ont été plus nombreux à rapporter un soulagement de la douleur que chez ceux ayant reçu un placebo (44% contre 27%, p=0,002).

Les patients traités par acétate d'abiratéronne ont été moins nombreux à rapporter des complications osseuses que les patients ayant reçu un placebo (18% contre 28% à six mois, 30% contre 40% à 12 mois, et 35% contre 40% à 18 mois).

*"Chez les patients qui ont épuisé les options standard de traitement, y compris la chimiothérapie, l'acétate d'abiratéronne offre une option thérapeutique nouvelle et bien tolérée qui vise à lutter contre cette maladie dévastatrice",* a expliqué le Professeur Johann S. de Bono, (The Institute of Cancer Research, The Royal Marsden NHS Foundation Trust), et l'un des investigateurs principaux de cette étude clinique de phase 3. *"En Europe, le cancer de la prostate constitue la troisième cause de mortalité par cancer. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles options de traitement comme l'acétate d'abiratéronne".*

Globalement, le **taux d'adhésion** au traitement par l'acétate d'abiratéronne a été élevé et **les effets indésirables** ont été facilement gérés et réversibles, malgré l'âge avancé et la fragilité des participants à cette étude.

Les effets indésirables les plus fréquents observés ont été l'œdème périphérique, l'hypokaliémie, l'hypertension et l'infection urinaire.

L'acétate d'abiratéronne doit être pris une fois par jour à la dose de 1 000 mg (4 x 250 mg) à distance des repas, c'est à dire au moins deux heures après un repas. Il ne faut pas manger pendant au moins une heure après avoir pris ce médicament.

*D'après un communiqué de presse de Janssen Cilag*

## Une Chaire d'Excellence « Cancer, environnement et nutrition »

Les répercussions des modifications de l'environnement et des habitudes alimentaires sur l'augmentation constatée de l'incidence de certains cancers, sont devenues une préoccupation majeure de santé publique et soulèvent de nouvelles questions de recherche. Elles représentent également une interrogation croissante de nos concitoyens. Ces interrogations forment aussi un sujet de plus en plus présent dans la relation médecin-patient.

Afin de répondre à ses interrogations, la **Chaire d'Excellence Cancer, environnement et nutrition** a été créée en mai 2009 par 3 partenaires qui composent le **comité de pilotage** : le **Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA)**, le **Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard (CLB)**, **Merck Serono**.

**Un programme de recherche a été défini par ce comité de pilotage. Il est coordonné par le Docteur Béatrice Fervers et comporte 2 axes :**

• **1. Axe Nutrition et Cancer** : Le surpoids et l'obésité sont reconnus comme étant des facteurs de risque d'un certain nombre de cancers, mais constituent également des facteurs de mauvais pronostic après un diagnostic de cancer du sein. L'objectif est d'améliorer la prise en charge du surpoids ou de l'obésité chez les patientes atteintes de cancer ou à risque de l'être, et d'approfondir les connaissances scientifiques sur le rôle des facteurs nutritionnels dans le modèle du cancer du sein. Un programme clinique de prise en charge nutritionnelle alliant diététique et activité physique adaptée a été mis en place et vise plus particulièrement les femmes patientes atteintes de cancer du sein et traitées par chimiothérapie adjuvante (étude clinique interventionnelle PASAPAS). Cette prise en charge comprend également un programme d'éducation thérapeutique, ayant reçu l'agrément de l'Agence Régionale en Santé.

• **2. Axe Cancers professionnels et facteurs environnementaux** : L'origine professionnelle des cancers reste largement sous diagnostiquée en France. Afin d'améliorer le diagnostic des cancers d'origine professionnels, l'équipe en collaboration avec le Centre de consultation des pathologies professionnelles des Hospices Civils de Lyon, a mis en place une consultation Cancers professionnels au Centre Léon-Bérard. Les projets de recherche développés par l'équipe dans cet axe s'intéressent plus particulièrement au rôle de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, notamment des pesticides, dans le développement des cancers du sein et du testicule tant au niveau épidémiologique qu'au niveau cellulaire et moléculaire (projet CLARENCE).

**Cette Chaire d'Excellence s'inscrit dans l'axe émergent de recherche « Environnement, Nutrition et Cancer » du programme 2009-2014 du Cancéropôle Lyon Rhône-Alpes Auvergne (CLARA), axe coordonné par le Docteur Béatrice Fervers et le Pr Marie-Paule Vasson.** C'est pourquoi le Cancéropôle a décidé d'attribuer l'aide financière de Merck Serono au développement du programme.

**Merck Serono ambitionne de s'imposer comme un leader en oncologie** grâce à une recherche de produits innovants privilégiant les thérapies ciblées, à sa recherche en sciences humaines et sociales innovante pour mieux comprendre le vécu de la maladie et à son ouverture vers des partenariats public/privé. Si Merck Serono est un partenaire privilégié des cancéropôles c'est que dès le lancement du plan cancer, Merck Serono a pris l'initiative de nouer avec eux des partenariats stratégiques autour de projets de recherche de dimension nationale ou européenne. La Chaire d'Excellence « Cancer, environnement et Nutrition » s'inscrit pleinement dans cette volonté.

*D'après une conférence de presse de Merck Serono*

## Nanobiotix démarre un essai clinique avec son produit leader : NBXR3

**Un nouveau traitement local contre le cancer testé sur des patients atteints d'un sarcome des tissus mous.**

**Nanobiotix, société spécialisée dans le développement de nouvelles nanothérapies pour le traitement du cancer, annonce aujourd'hui que son produit leader, NBXR3, a reçu l'autorisation officielle de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, l'AFSSAPS, pour réaliser la première étude clinique.**

27 patients atteints d'un sarcome des tissus mous seront enrôlés dans la première étude. L'Essai Clinique de phase I, évaluera la tolérance et la faisabilité de l'implantation intra-tumorale par injection de NBXR3, activé par radiothérapie chez des patients ayant un Sarcome des Tissus Mous des membres ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Les résultats préliminaires sont attendus d'ici la fin 2012.

Tous les produits NanoXray sont compatibles avec les protocoles en vigueur à ce jour et n'exigent pas de changements des procédures de chirurgie et de radiothérapie. En outre, les produits NanoXray peuvent être utilisés avec n'importe quel équipement de radiothérapie standard, disponible dans la quasi-totalité des établissements hospitaliers dans le monde entier.

Nanobiotix a développé une nouvelle approche thérapeutique basée sur des nanoparticules, appelées « **NanoXray** ». Ce sont des **nanoparticules inertes** conçues pour entrer dans les cellules tumorales. Lors de l'activation par une dose standard de rayons X, les nanoparticules libèrent une quantité impressionnante d'énergie, provoquant la formation de radicaux libres qui détruisent les cellules cancéreuses.

Nanobiotix est une société de nanomédecine basée à Paris, France, dirigée par L. Lévy et qui se consacre au développement de nouveaux traitements locaux contre le cancer. La société associe les avantages de la nanotechnologie et de la biotechnologie. Créée en 2003, Nanobiotix est une spin-off de l'Université d'Etat de New York à Buffalo. Elle est financée par des sociétés de capital-investissement européennes de premier ordre (Maignon Technologies, OTC Asset Management, CapDecisif, Amorçage Rhone-Alpes, COC Vizille ; Masseran Gestion-CGE).

*D'après une conférence de presse de Nanobiotix*