

# Réflexions

en Médecine Oncologique

**33**  
Tome 6  
octobre  
2009

**Congrès International**  
Thérapies ciblées en cancérologie  
(TAT)

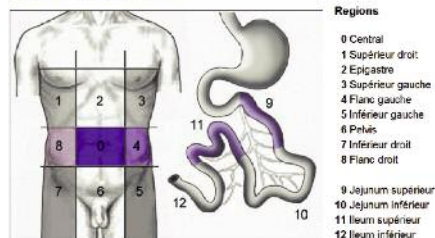
**Soins de support**  
Peut-on encore prescrire de l'EPO  
en cancérologie ?

**Actualités**  
Traitement préventif et curatif de la  
maladie veineuse thromboembolique  
chez le patient cancéreux

## Dossier

### Carcinose péritonéale

#### • Score de Sugarbaker



► Index péritonéal définissant précisément l'étendue de la carcinose.

► Chacune des 13 régions est notée selon le volume tumoral :

- 0 si absence de tumeur
- 1 si tissu tumoral inférieur à 0,5 cm
- 2 si entre 0,5 et 2 cm
- 3 si supérieur à 5 cm ou atteinte de la totalité de la région.

► L'index total peut varier de 1 à 39.

#### Référence :

Elías D, Sideris L, Belon O, Lasser P, Picard M.  
Traitement chirurgical à visée curative des carcinoses péritonéales.  
FMC 46-095 (2004).

Coordination scientifique :  
**Laure Chauvenet**

## 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 DUSSE, Cochin, Paris  
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris  
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris  
Martin HOUSSET, HEGP, Paris  
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris  
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris  
Jerzy KLIJANIENKO, Institut Curie, Paris  
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris  
Paul LEGMANN, Cochin, Paris  
Jean-François MEDER, St Anne, Paris  
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris  
Françoise MORNEX, Lyon  
Luc MOUTHON, Cochin, Paris  
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris  
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux  
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil  
Eric PUJADE-LAURAIN, Hôtel Dieu, Paris  
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne  
Christian ROUX, Cochin, Paris  
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif  
Daniel SERIN, Avignon  
Eric SOLARY, Dijon  
Jean TREDANIEL, St Louis, Paris  
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

## COMITÉ DE LECTURE

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

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 4<sup>ème</sup> trimestre 2009

Adhérent au CESSIM

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

## SOMMAIRE

**236** Editio ————— Laure Chauvenet

## DOSSIER

### CARCINOME PÉRITONÉAL

- 236** Prise en charge multidisciplinaire d'une patiente atteinte de carcinome péritonéal ——— Abdelhalim Aïssat, Laure Chauvenet, Laure Copel
- 241** Chirurgie dans les carcinomes péritonéaux ————— A. Aïssat

### CONGRÈS INTERNATIONAL THÉRAPIES CIBLÉES EN CANCÉROLOGIE (TAT)

- 245** The international symposium on targeted anticancer therapies  
Scope and history ————— Marinus W. Lobbzoo, Jean-Charles Soria  
*Sophie Postel-Vinay, Marion Deslandres, Yann Vanoa, Delphine Garbay-Decoopman, Carlos Gomez-Roca, Laurence Albiges, Véronique Lorgis, Charles Ferté, Thibault de la Motte Rouge, Constance Thibault, Véronique Lorgis, Julien Edeline, Charles Ferte*

### ACTUALITÉS

- 257** Traitement préventif et curatif de la maladie veineuse thrombo-embolique chez le patient cancéreux ————— Philippe Girard

### SOINS DE SUPPORT

- 261** Peut-on encore prescrire de l'EPO en cancérologie ? ————— D. Mayeur, D. Billard, Ch. Abraham, JF. Geay

### 253 ABONNEMENT

### 265,266 RENCONTRES...

#### Erratum

Dans le numéro de septembre 2009 (N° 32 Tome 6) de Réflexions en Médecine Oncologique, l'article "La nouvelle classification TNM du cancer bronchique" comportait 2 signataires. Nous avons omis d'indiquer le premier signataire le Dr Kader Chouahnia. Nous prions notre confrère de nous en excuser.

## COMITÉ DE RÉDACTION

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

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

# Prise en charge multidisciplinaire d'une patiente atteinte de carcinose péritonéale

## éditorial

Laure Chauvenet, Paris

« Mais, Docteur, il est où, mon cancer ?

Mais ce péritoine, c'est quoi ?

Vous dites que je suis en rechute, mais le scanner est normal, alors ?

Vous ne voulez pas me le dire, mais maintenant je dois avoir le cancer de l'intestin, puisque le transit est bloqué ... »

La carcinose péritonéale reste pour nos patients une maladie mystérieuse, déroutante, une localisation bien difficile à imaginer.

Combien de fois nous faut-il expliquer, réexpliquer ce qu'est le péritoine et les conséquences de son atteinte à nos patients !

Pour nous, il s'agit d'une localisation redoutable, fatale dans l'immense majorité des cas, et pourvoyeuse de symptômes particulièrement pénibles et difficiles à soulager.

C'est une localisation fréquente, dans les cancers digestifs, mais aussi les cancers gynécologiques, parfois le cancer du sein. Dans le cancer de l'ovaire, elle « est » la maladie, présente au diagnostic, siège électif de la rechute, et habituellement cause du décès.

Les progrès thérapeutiques ont permis d'allonger notablement la survie des patients atteints de carcinose péritonéale, de leur procurer des périodes de rémission prolongée sans symptômes, mais aussi d'allonger la durée de la phase « symptomatique ». Il n'est plus rare de voir des patients vivre plusieurs mois en syndrome occlusif, souvent à domicile, d'où l'importance de la prise en charge optimale de leurs symptômes.

Nous avons voulu dans ce numéro partager quelques aspects de notre expérience face à ces patients, dans notre travail quotidien :

- Le traitement chirurgical, avec toujours le débat passionné autour de la CHIP, mais aussi, moins exaltantes peut-être, les discussions autour des patients en occlusion et la difficile décision d'opérer ou non...
- L'absolue nécessité d'un travail d'équipe, réunissant autour de ces patients spécialistes médicaux (oncologue, chirurgien, radiologue, urologue, gastro-entérologue, médecin de soins palliatifs...) et professionnels de soins de support. A l'heure actuelle, parler de prise en charge pluridisciplinaire est peut-être une banalité, mais assumons la banalité, et répétons que nous ne pouvons rien les uns sans les autres !

ABDELHALIM AÏSSAT, CHIRURGIEN, HÔTEL-DIEU, PARIS  
LAURE CHAUVENET, ONCOLOGUE MÉDICALE, HÔTEL-DIEU, PARIS  
LAURE COPEL, SOINS PALLIATIFS, INSTITUT CURIE, PARIS

## Cas clinique

Mme J Véronique, 45 ans, a été traitée il y a 3 ans pour un carcinome lobulaire du sein droit classé T3 N1 M0, ER+, PR+, Her 2 négatif. Elle a été traitée par chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie.

Deux ans plus tard, son Ca15-3 commence à augmenter, et passe en 1 an de 27 à 92 UI/ml. La patiente reste asymptomatique durant cette année, au cours de laquelle divers examens sont réalisés : scanner thoraco-abdomino-pelvien, scintigraphie osseuse, TEP-scan. Tous ces examens sont normaux.

**Devant l'apparition de douleurs diffuses non systématisées, une méningite carcinomateuse est évoquée, mais le LCR est normal. Il est conclu à un syndrome paranéoplasique à type de polymyosite pouvant expliquer les douleurs.**

**Un traitement par corticoïdes et antalgiques est institué (Oxycodone).**

**Des douleurs abdominales apparaissent, diffuses, permanentes, associées à une constipation, d'abord rapportées à la prise d'Oxycodone.**

**La fibroscopie gastrique et la coloscopie sont normales. Un nouveau TDM abdominopelvien est réalisé, d'abord interprété comme normal. Une relecture attentive des clichés lors de la RCP finit par conclure que l'ovaire droit est peut-être « un peu globuleux », et il semble exister un petit nodule sur le bord libre du grand épiploon.**

**On décide donc de réaliser une coelioscopie.**

**Il n'y a pas d'ascite dans la cavité péritonéale.**

**L'exploration quadrant par quadrant de l'abdomen montre l'absence de carcinose péritonéale macroscopique sur le péritoine pariétal et viscéral.**

**La région pelvienne est exposée : on ne note pas de lésion suspecte néanmoins, il existe un pseudo-nodule ombiliqué sur le bord libre du tablier épiploïque, d'environ 1 cm, d'aspect douteux, que l'on prélève.**

**L'ovaire gauche est atrophique mais ferme à la palpation.**

**L'ovaire droit est plus volumineux mais reste dans des dimensions sensiblement normales.**

**On réalise une ovariectomie bilatérale.**

**L'histologie montre une localisation ovarienne bilatérale du carcinome lobulaire.**

**Le nodule épiploïque est également métastatique.**

## ■ Etablir le diagnostic

Laure Chauvenet

Oncologue, Hôpital Hôtel Dieu - Paris

*La carcinose péritonéale est une localisation rare dans l'évolution du cancer du sein. C'est un site métastatique le plus souvent rencontré dans les cancers lobulaires infiltrants, et habituellement associé à d'autres localisations : ovariennes, digestives en particulier<sup>(1,2,3)</sup>. Cette particularité pourrait être liée à la perte de l'E-cadhérine, avec perte de l'adhésion intercellulaire favorisant la dissémination métastatique<sup>(1)</sup>. Ainsi, les métastases digestives (gastriques, coliques) sont dans près de 2/3 des cas le fait de carcinomes lobulaires<sup>(3)</sup>. Cette observation illustre bien la difficulté du diagnostic de cette localisation.*

*Le TEP-Scan lui-même peut être faussement négatif, probablement du fait du très petit diamètre des granulations péritonéales<sup>(4)</sup>. Chez cette patiente il a fallu aller jusqu'à la coelioscopie pour aboutir au diagnostic, 1 an après le début de l'augmentation du marqueur.*

## ■ Le traitement

Après échec d'une hormonothérapie par anti-aromatase, une association Taxol® hebdomadaire et Avastin® est débutée, avec une efficacité transitoire sur les marqueurs et une amélioration clinique.

5 mois après le début de ce traitement, la patiente est hospitalisée en urgence pour douleurs abdominales. A l'examen, l'abdomen est douloureux dans son ensemble, surtout dans le flanc et l'hypochondre droits. Le TDM élimine une perforation et montre une stase stercorale importante. L'évolution est favorable sous traitement symptomatique.

►►►►

### Est-il raisonnable de traiter par anti-angiogénique une patiente qui a une carcinose péritonéale ?

L'utilisation des anti-angiogéniques, et particulièrement du Bevacizumab, soulève bien-sûr la question des risques de toxicité et en particulier de perforation digestive chez ces patients.

Dans le cas du cancer de l'ovaire, plusieurs études ont démontré une efficacité du Bevacizumab, seul ou associé à la chimiothérapie, chez des patientes résistantes au Platine ou en rechute, avec des taux de réponse de l'ordre de 20 à 30% et des stabilisations chez près de la moitié des patientes. Le taux

de perforations digestives a été comme on pouvait le craindre élevé, de 5% jusqu'à 11%<sup>(5,6,7,8)</sup>. Les perforations seraient plus fréquentes en cas de réponse, de même que l'apparition d'ascite chyleuse<sup>(6)</sup>.

Il a été proposé pour réduire ce risque de limiter ce traitement aux patientes sans signe clinique d'occlusion, sans signe d'atteinte recto-sigmoïdienne et sans signe d'envahissement digestif au scanner<sup>(9)</sup>. Dans cette étude, qui porte sur seulement 25 patientes ainsi sélectionnées, il n'y a pas eu de perforation digestive.

**Dans le cas de notre patiente, la suite de l'observation montre que l'on avait sous-estimé l'importance de l'atteinte digestive, et que le diagnostic de l'infiltration de la paroi colique n'est pas si simple. Il faut donc rester prudent...**

*Un effet intéressant du Bevacizumab est son efficacité sur l'ascite. Des cas de rémission spectaculaire d'ascite réfractaire par le Bevacizumab intra-péritonéal ont été rapportés. Dans notre expérience, les patientes candidates à ce type de traitement ont souvent aussi de volumineuses masses péritonéales et des signes de sub-occlusion, qui n'incitent pas à le leur proposer. Une alternative intéressante dans le traitement des ascites réfractaires est le Catumaxomab intra-péritonéal, disponible depuis peu, qui permet d'allonger de manière significative l'intervalle entre les ponctions.*

A la suite de cet épisode, il est décidé d'arrêter l'Avastin® et de modifier le protocole de chimiothérapie.

Un mois plus tard, apparaissent des douleurs lombaires droites avec dilatation des cavités pyélocalicielles droites. Une sonde double J est posée.

La compression urétérale est une complication fréquente de la carcinose péritonéale. Il est important de surveiller la fonction rénale de ces patients, et de rechercher au moindre doute une dilatation des cavités pyélocalicielles par échographie ou scanner. La sonde double J permet de préserver ou de restaurer la fonction rénale, mais a aussi un effet symptomatique quand existent des douleurs rénales.

**Quelques jours plus tard, la patiente est réhospitalisée pour syndrome occlusif. L'ASP montre de multiples niveaux hydro-aériques sur le grêle. Un traitement médical de l'occlusion est institué : corticothérapie IV, alimentation parentérale, antisécrétoires, traitement antalgique par Morphine IV continue.**

## ■ Le traitement médical de l'occlusion

*Laure Copel - Soins palliatifs, Institut Curie - Paris*

Devant la survenue d'une occlusion, le traitement le plus fréquemment proposé reste la pose d'une sonde naso-gastrique. A court terme, elle peut effectivement être efficace en permettant l'aspiration rapide de grandes quantités des sécrétions qui favorisent les volvulus, avec un effet symptomatique immédiat sur les vomissements. Au long cours elle n'est pourtant pas recommandée car trop contraignante pour les patients : l'*European Association of Palliative Care* la limite à dix jours.

Les corticoïdes ont manifestement une efficacité dans ce contexte, mais la recherche en soins palliatifs ne leur a pas encore donné leur place précise. La plupart des équipes les utilisent à fortes doses dans les cas de carcinoses péritonéales, mais la littérature ne retrouve que des petites séries (une seule avec plus de 100 patients) et avec des doses proposées (< 0.25 mg / kg de méthyprednisolone) largement inférieures à celles utilisées en pratique clinique courante (1 à 4 mg/kg). Une méta-analyse récemment publiée est néanmoins en leur faveur <sup>(10)</sup>. Actuellement les recommandations d'experts proposent une dose comprise entre 1 et 2 mg /kg associée à une protection gastrique.

En ce qui concerne les anti-nauséeux, rappelons que le métoclopropamide (et autres pro-kinétiques) est contre-indiqué en cas d'occlusion constituée ; les antihistaminiques et les neuroleptiques (Haldol®) peuvent alors être utilisés.

Lorsque l'association mise à jeun, corticoïdes +/- sonde naso-gastrique, antiémétiques et antalgiques n'a pas permis une levée de l'occlusion, on peut poser l'indication d'un anti-sécrétoire : scopolamine et apparentés ou analogue de la somatostatine : octréotide ou lanréotide.

Trois études <sup>(11, 12, 13)</sup> ont été publiées pour juger de l'efficacité de l'octréotide en clinique.

Il s'agit de très petites séries (n= 13 à 24) de malades n'ayant pas répondu à des traitements antiémétiques classiques (sans corticoïdes ni aspiration habituellement) et avec utilisation de doses d'octréotide allant de 0.3 à 0.6 mcg/j. L'efficacité était jugée sur des critères cliniques uniquement (vomissements

contrôlés ou réduits), ce qui signifie que dans la plupart des cas ces produits ne lèvent pas l'occlusion mais permettent la levée des symptômes. Néanmoins, avec ces critères deux études ont des taux d'efficacité proches de 100 % et une de 75 %.

## ■ Prise en charge de la douleur dans les carcinoses péritonéales

Dans le contexte d'une carcinose péritonéale le syndrome algique peut être complexe sur le plan sémiologique et doit être analysé de manière approfondie.

- Les douleurs sont régulièrement spastiques c'est-à-dire paroxystiques, violentes et associées à des signes digestifs, celles-ci doivent avant tout être traitées par des antispasmodiques mais rappelons que les analogues de la somatostatine et la Scopolamine ont également une activité spasmolytique.

- Il existe aussi des douleurs nociceptives de fond qui ne doivent pas être négligées car elles sont permanentes et épuisantes pour le patient. De plus elles sont régulièrement sous traitées de crainte de favoriser un syndrome occlusif.

**Ces patients doivent pourtant bénéficier d'antalgiques de niveau 3.** Dans ce contexte il faut effectivement proscrire les morphines orales, et leur préférer la voie IV ou sous cutanée. Mais pour ces situations, la molécule de référence reste le fentanyl, parce que dans sa catégorie, il est celui qui entraîne le moins de constipation mais aussi à cause de sa galénique (transcutanée et transmuqueuse pour ses formes à libération immédiate).

- Les patients peuvent aussi présenter des douleurs ischémiques par strictions mésentériques, des douleurs de distension rénale réversibles avec la pose d'une double J ou bien encore des maux en rapport avec une ascite : douleur épigastrique en barre avec douleurs lombaires de tension.

- Enfin l'existence coutumière de reflux gastro-œsophagiens peut entraîner des œsophagites très douloureuses qu'il faut prévenir par l'utilisation systématique d'anti-acide.





## Suite du cas clinique

Devant la persistance de l'occlusion, il est réalisé un index à la gastrograffine, examen radiologique avec opacification digestive par voie haute, à la fois dans un but diagnostique mais aussi parce que la gastrograffine, par un mécanisme inconnu, permet souvent d'amorcer la reprise du transit intestinal. Celui-ci montre une progression du produit de contraste dans le grêle et le cadre colique jusqu'à la jonction du côlon descendant avec le côlon sigmoïde, puis une image d'arrêt net du produit de contraste, constante sur l'ensemble des clichés,

soulevant l'hypothèse d'un obstacle mécanique vrai à l'origine d'une occlusion mécanique par obstruction. Un lavement opaque confirme l'existence d'un blocage du passage du produit de contraste à hauteur de la jonction recto-sigmoïdienne. La recto-sigmoïdoscopie confirme une sténose infranchissable sur le sigmoïde, d'allure extrinsèque. Une laparotomie est alors décidée car tous les arguments en faveur d'une occlusion mécanique sont réunis. A l'ouverture, on note une ascite de grande abondance, une carcinose péritonéale généralisée sous forme de micronodules infra centimétriques sur le péritoine viscéral et pariétal.

Au niveau du sigmoïde on constate une infiltration carcinomateuse sténosante sous forme d'un cordon rigide fixé et rétracté sur le mésosigmoïde.

La paroi du rectum est souple mais en amont de la sténose, le côlon gauche est distendu et inflammatoire, sa séreuse est infiltrée par la carcinose, ce qui, rajouté à la fragilité tissulaire due à la corticothérapie, rend les sutures digestives à haut risque de fistule.

La décision de réaliser une intervention de Hartmann paraît la plus raisonnable. On réalise donc une sigmoïdectomie + colostomie terminale iliaque gauche.

### ■ Occlusion sur carcinose : faut-il opérer ?

*Abdelhalim Aïssat*

*Chirurgien, Hôpital Hôtel Dieu - Paris*

*La survenue d'un syndrome occlusif dans un contexte de carcinose péritonéale est un événement qui marque un tournant dans l'histoire de la maladie. C'est une situation d'une extrême gravité, et pourvoyeuse de symptômes particulièrement pénibles.*

**Mais même chez un patient porteur d'une carcinose péritonéale connue, la démarche diagnostique face à l'occlusion doit rester rigoureuse. La mise en œuvre rapide du traitement médical ne dispense pas de prendre un avis chirurgical dès le début de la prise en charge.**

*Tout d'abord, il peut s'agir d'une cause non tumorale (bride, volvulus), requérant un traitement spécifique.*

*Quand l'occlusion est tumorale, elle peut résulter de plusieurs mécanismes : s'agit-il d'une occlusion fonctionnelle (iléus paralytique, adhérences) ou d'une occlusion par obstruction mécanique (obstacle luminal, intramural ou compression extrinsèque) ?*

*Les examens radiologiques standard, le scanner avec opacification digestive sont d'un grand intérêt diagnostique pour préciser le niveau de l'obstacle et parfois sa nature probable. L'endoscopie est parfois utile (occlusions coliques ou très hautes par exemple).*

*Le traitement chirurgical reste le plus souvent une option de dernier recours, en cas d'échec du traitement médical bien*

*conduit ou si le bilan radiologique et/ou endoscopique montre incontestablement un obstacle infranchissable.*

*Le choix d'une tactique opératoire est fonction de la lésion responsable de l'occlusion et du stade évolutif de la carcinose : il peut s'agir d'une ou plusieurs résections avec ou sans rétablissement immédiat de la continuité digestive ou de gestes purement symptomatiques tels les dérivations internes ou stomies.*

*La décision d'opérer est toujours difficile chez ces patients fragiles, à qui on voudrait absolument éviter une laparotomie blanche. Il est primordial, d'un autre côté, de ne pas laisser passer une chance de lever l'occlusion par la chirurgie. La décision se prend habituellement après bien des discussions entre médecins et chirurgiens, et toujours après avoir clairement informé le patient de la situation et des possibilités thérapeutiques.*

**En post-opératoire, le transit reprend, avec une amélioration clinique permettant la poursuite de la chimiothérapie, sans Avastin®. Une sortie à domicile est possible, après relais de la morphine par du Fentanyl transdermique.**

**Trois mois plus tard, la patiente présente un nouveau syndrome sub-occlusif, partiellement résolutif sous corticoïdes, mais persistent des difficultés d'alimentation avec vomissements fréquents. On institue alors une alimentation parentérale nocturne à domicile, et un traitement par antisécrotoires permettant un maintien à domicile.**

## ■ Ce que l'on peut proposer au patient

Laure Copel - Soins palliatifs, Institut Curie - Paris

Dans cette phase durant laquelle le syndrome occlusif ne relève plus de la chirurgie ni ne répond aux traitements médicaux, il convient plus que jamais de proposer au patient une approche globale de son problème médical, associant des soins techniques et la prise en compte des priorités du patient.

Le syndrome occlusif ne peut sans doute plus être levé, mais il doit être possible de proposer au patient un projet différent d'une sonde naso-gastrique à demeure avec hospitalisation prolongée.

Il faut alors pouvoir discuter franchement avec le patient pour convenir avec lui d'un objectif atteignable.

Régulièrement on peut expliquer au patient les faits suivant :

- La levée de l'occlusion n'est plus la visée
- La reprise de l'alimentation n'est peut être plus possible
- L'arrêt des vomissements et le retour à domicile restent cependant un objectif atteignable

Dans ces situations il est alors possible d'avoir un projet de soins pouvant s'étendre sur de nombreux mois associant alimentation parentérale exclusive, jeune strict et anti-sécrétoires. L'alimentation parentérale doit alors être complète (avec oligo-éléments et vitamines) parfois guidée par des équipes spécialisées (au-delà de 6 semaines) pour éviter les carences.

Dans certaines situations si cette association n'empêche pas les vomissements et/ou si le patient souhaite pouvoir avaler quelques liquides il est également possible de discuter d'une gastrostomie de décharge.

Dans d'autres cas le retour à domicile s'organise avec une sonde naso-gastrique avec poche déclive +/- aspirations itératives à l'aide d'un appareil d'aspiration bronchique.

Dans tous les cas les soins à domicile doivent être très encadrés avec l'aide d'une HAD, d'un réseau ou de professionnels libéraux formés et motivés.

## Conclusion

Cette observation illustre les différents problèmes rencontrés au cours de l'évolution des patients atteints de carcinose péritonéale. L'évolution peut être prolongée, surtout dans les cancers gynécologiques, avec le maintien d'un état général correct, contrastant avec la gravité des symptômes digestifs.

La prise en charge de ces patients ne peut se concevoir qu'en équipe, aussi bien au niveau médical (oncologue, chirurgien digestif, urologue, médecin de soins palliatifs...) que paramédical avec la mobilisation de tous les acteurs de soins de support. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Ferlicot S. et al Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*, 2004 Feb; 40 (3) : 336-41
2. Winston CB et al. Metastatic lobular carcinoma of the breast : patterns of spread in the chest, abdomen, and pelvis on CT. *Am J Roentgenol*, 2000 Sep; 175(3) : 795-800
3. McLemore EC et al. Breast cancer : presentation and intervention in women with gastro-intestinal metastasis and carcinomatosis *Ann Surg Oncol*, 2005 Nov; 12(11) : 886-894
4. Lonneux M et al. The place of whole body PET FDG for the diagnosis of distant recurrence of breast cancer. *Clin Positron Imaging*, 2000 Mar; 3(2) : 45-49
5. Wright JD et al Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma : a retrospective analysis. *Cancer*, 2006 Jul; 107(1) : 83-9
6. Wright JD et al A multi-institutional evaluation of factors predictive of toxicity and efficacy of bevacizumab for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2008 May-Jun; 18 (3) : 400-6
7. Garcia AA et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer : a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol*, 2008 Jan; 26 (1) : 76-82
8. Cannistra SA et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*, 2007 Nov 20; 25 (33) : 5150-2
9. Simpkins F et al. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol*, 2007 Oct; 107(1) : 118-23
10. Ripamonti C, Twycross R et al. (2001) Clinical practice recommendation for the management of bowel obstruction in patient with end stage cancer. *Support Care Cancer* 9 : 223-233
11. Mangili G, Franchi M et al. (1996) Octreotide in the management of bowel obstruction in terminal ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 61 : 345-348
12. Mercadante S, Spoldi E et al. (1993) Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction. *Palliat Med* 7 : 295-299
13. Riley J, Fallon MT (1994) Octreotide in terminal malignant obstruction of the gastro intestinal tract. *European Journal of Palliative Care* 1 : 23-28

# Chirurgie dans les carcinoses péritonéales

ABDELHALIM AÏSSAT

Chirurgien- Hôpital Hôtel Dieu, Paris

## introduction

La carcinose péritonéale correspond à la greffe macroscopique et/ou microscopique des cellules tumorales métastatiques sur la surface du péritoine viscéral et/ou pariétal avec ou sans ascite contenant les mêmes cellules circulantes dans la cavité péritonéale. Le péritoine lui même peut être à l'origine de la carcinose, ce sont les primitifs du péritoine.

Les 2/3 des carcinoses péritonéales sont d'origine digestive, dont plus de la moitié sont d'origine colorectale, 20% d'origine gastrique et 20% pancréatique. Un tiers des carcinoses péritonéales est d'origine non digestive dont plus de la moitié est d'origine ovarienne.

Le pronostic spontané des carcinoses toutes origines confondues est péjoratif (médiane de survie < 12 mois).

La découverte d'une carcinose péritonéale synchrone ou métachrone, en dehors du cas particulier du cancer de l'ovaire, était pendant longtemps synonyme d'un stade très avancé de la maladie ne relevant que du traitement classique : la chimiothérapie par voie systémique ; celle-ci malgré tout reste le gold standard et vise à stabiliser ou à ralentir au mieux l'évolution de la maladie déjà diffuse.

Le traitement chirurgical de la carcinose péritonéale était également pendant longtemps limité à de simples biopsies à visée diagnostique, ou au mieux à des procédures palliatives pour le traitement symptomatique des occlusions intestinales qui échappent au traitement médical, telles les stomies de décharges et/ou les dérivations internes.

De nouvelles approches thérapeutiques ont vu le jour il y a une vingtaine d'années, beaucoup plus agressives associant **des cyto-réductions chirurgicales** et des **chimiothérapies intra péritonéales** ouvrant des perspectives et des possibilités de traitement à visée curative au moment du diagnostic de la carcinose péritonéale.

Les données de la littérature ont démontré clairement leur faisabilité et les résultats prometteurs dictent de nouvelles recommandations devant chaque cas de carcinose péritonéale selon son origine, son étendue et le terrain sur lequel elle survient. Elles restent néanmoins des procédures thérapeutiques lourdes et complexes dont le taux de mortalité et de morbidité post opératoire est assez élevé (respectivement de 0 à 18 % et de 16 à 65 %).<sup>(1)</sup>

Les patients pouvant en bénéficier sont sélectionnés sur plusieurs critères et pris en charge par des équipes spécialisées.



## Traitement Chirurgical des carcinoses péritonéales à visée curative

L'approche thérapeutique est basée sur la réduction tumorale péritonéale métastatique ou primitive :

- macroscopique par une cytoréduction chirurgicale (gestes d'exérèse et/ou électroévaporation) et
- microscopique par une chimiothérapie locorégionale : Chimiohyperthermie intra-péritonéale (CHIP), ou Chimiothérapie intra-péritonéale post-opératoire immédiate (CIPPI).

### ■ Cytoréduction chirurgicale et péritonectomie

Il s'agit de réaliser une résection la plus totale possible du tissu tumoral greffé sur le péritoine viscéral et pariétal ou au mieux ne laissant aucun nodule de plus de 2 mm de diamètre car la chimiothérapie intra-péritonéale de contact ne diffuse pas au-delà de 3 mm.

## mots-clés

Péritoine, Chirurgie, Chimiohyperthermie intra-péritonéale



## ■ Electroévaporation

Le bistouri électrique est utilisé en position de section à forte puissance et permet l'électrocoagulation des lésions tumorales superficielles pour épargner les résections digestives.

Un jet à la seringue de sérum froid est associé lors de l'application sur le tube digestif pour limiter le risque de perforation en revanche on ne fait pas de refroidissement sur les surfaces des mésos et le péritoine pariétal.

Une boule de diamètre variable (2 à 10 mm) est appliquée pour la destruction des nodules de carcinose sur la paroi des organes

## ■ Quelles sont les carcinoses concernées ?

Les carcinoses péritonéales concernées sont surtout les pseudo myxomes péritonéaux, les mésothéliomes péritonéaux, les carcinomes séreux primitifs du péritoine et autres tumeurs rares du péritoine.

L'éventail de cette méthode s'est élargi vers les carcinomes d'origine appendiculaire et colorectale avec un bénéfice démontré par deux études prospectives et une large étude rétrospective (2, 3).

Sa place reste en cours d'évaluation en France et en Europe pour les carcinomes d'origine gastrique, pancréatique et ovarienne.

Les indications relèvent de consensus national (traitement des carcinomes péritonéaux par chirurgie et CHIP Paris, mai 2007) et international (Peritoneal surface malignancy workshop, consensus statement, Milan 2006).

## ■ Quels sont les patients concernés ?

Compte-tenu du caractère agressif et lourd de cette chirurgie et de la morbi-mortalité qui l'accompagne, la population des patients candidats à « bénéficier » de cette approche, est sélectionnée aussi bien sur le plan du malade (état général) que de sa maladie (stade évolutif du cancer).

Les critères de sélection (4) sont l'âge physiologique < 65 ans, un bon état général (ASA 1 ou ASA 2), absence d'insuffisance des fonctions majeures : respiratoire, cardiaque, rénale ou hépatique, un état nutritionnel corrigé acceptable.

La résécabilité totale ou quasi-totale de la carcinose péritonéale et de la tumeur primitive est un critère majeur ; elle est jugée sur les examens cliniques et paracliniques dans les limites de leurs performances, car malgré leur abondance (écho, échocendoscopie, TDM, PET scanner, IRM ...), l'évaluation précise de sa faisabilité est le propre de la palpation lors de l'exploration per-opératoire.

Les critères d'exclusion majeurs sont le mauvais état général, la présence de métastases extra-abdominales, la présence de métastases hépatiques multiples et volumineuses non résécables, l'envahissement lympho-ganglionnaire ou tumoral du rétropéritoine, l'étendue de la carcinose sur l'intestin grêle en particulier, qui rend son exérèse étendue incompatible avec une survie et une qualité de vie acceptable.

L'obésité (IMC > 40), l'occlusion intestinale ou la sub-occlusion sont des contre-indications relatives. La liste n'est pas exhaustive, les indications restent éclectiques, fonction du malade, de sa maladie et de l'environnement spécialisé.

Dans tous les cas, le patient doit être suffisamment informé des avantages et des risques de cette procédure, et son degré de motivation sera un des éléments de la décision finale.

## ■ Comment et quel geste chirurgical réaliser ?

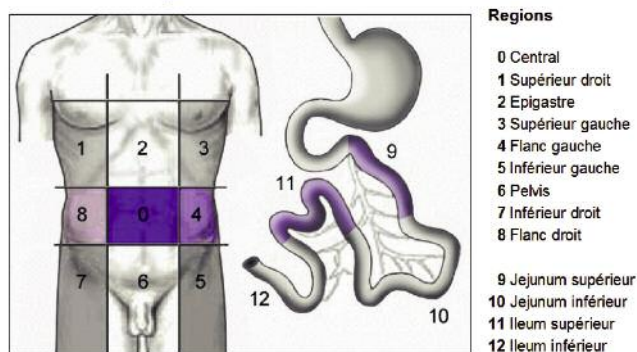
L'objectif de la cytoréduction est d'obtenir un résidu tumoral macroscopique inférieur à 2 mm. Elle consiste en l'exérèse tumorale des volumineuses masses, des péritonectomies et l'électro-évaporation des lésions superficielles.

Le premier temps est celui de l'exploration abdomino-pelvienne pour juger de façon extemporanée de la résécabilité des lésions. Elle se fait quadrant par quadrant de toute la cavité abdomino-pelvienne, des manœuvres de mobilisation des organes ou certains décollements seront nécessaires pour décider de la faisabilité.

La cavité abdomino-pelvienne est subdivisée en treize régions, le volume de chaque région est noté selon la taille du plus grand nodule, allant de 0 à 3. L'index total Varie de 1 à 39.

L'index de carcinose péritonéale (PCI) décrit par Sugarbaker (5) a pour but d'évaluer la charge tumorale au moment de l'intervention.

### ■ Score de Sugarbaker



► Index péritonéal définissant précisément l'étendue de la carcinose.

► Chacune des 13 régions est notée selon le volume tumoral :

- 0 si absence de tumeur
- 1 si tissu tumoral inférieur à 0,5 cm
- 2 si entre 0,5 et 2 cm
- 3 si supérieur à 5 cm ou atteinte de la totalité de la région.

► L'index total peut varier de 1 à 39.

#### Référence :

Elias D, Sideris L, Baton O, Lasser P, Pocard M  
Traitement chirurgical à visée curatrice des carcinomes péritonéaux.  
EMC 40-085 (2004).

Figure 1

> **Péritonectomie** : c'est l'ablation soit par exérèse ou par électro-évaporation du péritoine pariétal et/ou viscéral en fonction de la profondeur de l'infiltration carcinomateuse et de l'organe intéressé.

L'exérèse consiste en un pelage du péritoine pariétal atteint par la carcinose depuis la face profonde des muscles de la paroi antéro-latérale de l'abdomen puis remontant en haut pour dépéritoniser la face profonde du muscle diaphragmatique et en bas de la cavité pelvienne. Ce geste est souvent associé à une pelvectomie (hystérectomie, annexectomie, résection antérieure du rectum, ...)

> **L'omentectomie** (ablation du grand épiploon) est réalisée de façon systématique depuis son origine au ras de l'estomac. Il représente une véritable éponge pour les cellules cancéreuses justifiant son exérèse totale. Le petit épiploon est également concerné aussi bien la pars flaccida que la pars condensée depuis la petite courbure gastrique jusqu'au péritoine entourant le pédicule hépatique.

En revanche, l'infiltration carcinomateuse en profondeur du péritoine viscéral, séreuse intimement adhérente aux tuniques sous-jacentes des organes, notamment celles des organes creux, rend la péritonectomie dangereuse (risque de perforation). Elle impose des résections plus ou moins étendues du tube digestif (antrectomies, résections segmentaires du grêle unique ou multiples, colectomies partielle, subtotale ou totale, résection antérieure du rectum...).

Les lésions superficielles des organes creux ainsi que celles présentes sur les surfaces des méso (mésentère, méso-côlon) seront détruites par l'électro-évaporation.

Au niveau du foie préalablement mobilisé, la péritonectomie est réalisée soit par glissonectomie soit par électro-évaporation. La splénectomie n'est obligatoire que si son pédicule hilaire est envahi ou sa capsule est parsemée de nodules carcinomateux.

Au terme des exérèses, la cytoréduction doit être évaluée selon un score de radicalité (CCS : Completeness Cyto-reductive Score) décrit par Sugarbaker<sup>(6)</sup>

L'exérèse est classée comme étant complète ou incomplète

- **CC0** : absence de résidu tumoral macroscopique
- **CC1** : résidu tumoral < 0,25 cm
- **CC2** : résidu tumoral 0,25 < R < 2,5 cm
- **CC3** : résidu tumoral > 2,5 cm.

La chimiothérapie intra-péritonéale ou la CHIP sont réalisées à ventre ouvert à la suite de gestes d'exérèse.

En cas de geste de résection intestinale, toute anastomose digestive pour rétablir la continuité doit être faite après la chimiothérapie sous peine de fragiliser les sutures digestives et d'augmenter le risque de fistule.

Les modalités et les protocoles des chimiothérapies intra-péritonéales sont fonction de l'origine de la carcinose.

## ■ Morbi-mortalité

La morbidité de cette approche combinée (Cyto-réduction et CHIP) se situe selon les études entre 16 et 65 %.

Plusieurs études concernant la mortalité opératoire indiquent que le pourcentage varie de 0 à 18 %, liée à des sepsis sévères (pulmonaire, intra-abdominal ou autre).

La morbidité chirurgicale spécifique est de l'ordre de 30 % ; la réalisation d'une résection anastomose digestive multiplie le risque par 4 et une exérèse étendue le multiplie par deux. Les fistules digestives, l'hémopéritoine, les abcès profonds sont des complications qui nécessitent souvent des reprises chirurgicales.

La morbidité de ce procédé thérapeutique est indéniablement élevée ; elle n'est pas seulement liée à l'agressivité du geste chirurgical en soi tel les résections étendues, la présence d'anastomoses digestives ou autres, mais aussi à la toxicité de la CHIP dans des proportions peu évaluées par des études spécifiques : morbidité liée à la chirurgie seule versus chirurgie + CHIP.

## ■ Résultats

Ils sont fonction de la nature de la tumeur primitive et du caractère complet de la résection tumorale.

Dans les carcinoses péritonéales d'origine digestive, l'association d'une chirurgie de cyto-réduction complète et d'une CHIP a permis des survies prolongées : médiane de survie de plus de 30 mois pour les carcinoses péritonéales colorectales et de plus de 12 mois pour les carcinoses péritonéales gastriques.

Les pseudo myxomes péritonéaux tous type confondus ont une survie globale à 5 ans inférieure à 50 %, leur exérèse complète associée à la CHIP permet d'obtenir une survie de 80 %.

Pour les mésothéliomes péritonéaux, la médiane de survie peut être supérieure à 100 mois et 63 % de survie à 5 ans

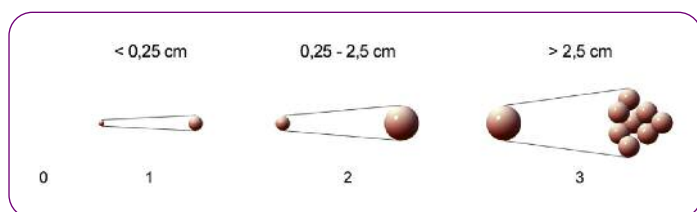


Figure 2

lorsque la résection des lésions péritonéales est complète, versus 12 à 18 mois de médiane de survie dans le cas de traitement classique par chimiothérapie systémique<sup>(7)</sup>.

La CHIP reste pourtant une modalité thérapeutique controversée, qui a ses partisans et ses détracteurs. Outre le risque élevé lié à la procédure, la sélection des patients rend difficile la comparaison des résultats avec ceux concernant les patients traités de façon « conventionnelle ».

Par ailleurs, chez les patients qui ne sont pas traités par CHIP, il n'est habituellement réalisé aucune exérèse chirurgicale des lésions péritonéales. On peut se demander si ce n'est pas la chirurgie qui fait la différence, et si la CHIP apporte un bénéfice et pas seulement des risques supplémentaires.

C'est l'objet d'une étude en cours, randomisant chirurgie plus ou moins CHIP, et dont les résultats sont très attendus.

## Traitement chirurgical dans les carcinomes péritonéales à visée palliative

Comme les traitements à visée curative de la carcinome péritonéale ne sont possibles que chez un faible pourcentage de patient, la stratégie thérapeutique s'inscrit dans une démarche palliative visant à améliorer la qualité de la vie en soulageant les symptômes digestifs souvent pénibles et insoutenables.

Dans le contexte de carcinome péritonéale, la chirurgie trouve ses indications dans les occlusions intestinales aiguës ou subaiguës ne répondant pas au traitement médical bien conduit et/ou dont le bilan morphologique a montré un obstacle mécanique infranchissable.

Les stomies digestives et les dérivations internes permettent souvent la levée de l'occlusion.

En cas de sténose duodénale ou antrale par compression extrinsèque une gastro-entérostomie peut-être réalisée.

Un syndrome tumoral compressif de la région iléo-caecale peut être shunté par une dérivation interne iléo-colique transverse.

La carcinome qui barre le pelvis et sténose le segment colorectal distal relève d'une intervention type Hartmann avec une colostomie d'amont qui permet de traiter l'occlusion. D'autres gestes tel les résections anastomoses peuvent être aussi réalisés.

## Conclusion

La chirurgie dans les carcinome péritonéale, fait partie de l'arsenal thérapeutique face à cette maladie grave, à visée curative ou palliative.

Les résultats de plusieurs études montrent que les exérèses larges et agressives associées aux CHIP sont faisables et peuvent apporter des bénéfices en survie globale et en qualité de vie mais au prix d'une morbi-mortalité qui reste élevée. Les patients doivent être sélectionnés et traités dans des centres spécialisés. La prise en charge médicale de la carcinome péritonéale ne peut se concevoir que dans le cadre multidisciplinaire associant l'oncologue, le chirurgien, le radiologue et l'endoscopiste. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Glehen O, Osinsky D, Cotte E et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for treatment of carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedure. *Ann Surg Oncol* 2003;10:863-9
2. Mahteme H, Hansson J et al. Improved survival in patient with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004;90:403-7
3. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006;203:878-86
4. Glehen O MF, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004;5:219-228
5. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14(3):254-61
6. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-74
7. Elias D, Bedart V, Bouzud T, et Coll. Malignant Peritoneal Mesothelioma: Treatment with Maximal Cytoreductive Surgery plus Intraperitoneal Chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007

# Congrès International Thérapies ciblées en Cancérologie Targeted Anticancer Therapies (TAT)

The international symposium on targeted anticancer therapies- Scope and history

**MARINUS W. LOBBEZOO**

Directeur Congrès, NDDO Education Foundation

**JEAN-CHARLES SORIA**

Représentant ESMO au TAT et membre du Comité Scientifique de TAT

Dans le paysage dense des congrès liés à l'oncologie, le congrès annuel « International Symposium on Targeted Anticancer Therapies » (TAT), sort du lot comme un événement particulier centré sur l'innovation dans les traitements médicamenteux des cancers. Les congrès de cette série, reprennent les cibles thérapeutiques les plus prometteuses et les molécules en développement par le moyen de séances de synthèse, de revues d'experts et d'articles originaux, pour la plupart présentés par les équipes mondialement reconnues de la recherche sur les agents anticancéreux et le développement pharmaceutique. Le programme est centré sur les essais cliniques précoces et la recherche translationnelle associée; ces étapes du développement pharmacologique évaluent les paramètres clés du succès ultérieur d'un médicament - tels que le choix de la dose optimale, le schéma d'administration, les modalités de combinaison des agents, les paramètres d'évaluation de l'inhibition de la cible, la gestion des effets secondaires, la sélection d'une population sensible à l'action de la drogue, etc....), afin que la probabilité de succès des essais de phase III soit optimale.

Les meetings TAT sont de taille intermédiaire en termes de nombre de participants (classiquement de 400 à 600 inscrits), et sont intégralement composés de sessions plénières. De fait, ils constituent une excellente opportunité de mise au point sur les

derniers développements en thérapeutique médicale du cancer.

Le programme couvre non seulement les nouvelles cibles moléculaires et les agents ciblant celles-ci, mais également les questions d'ordre réglementaire et méthodologique liées au développement des thérapies ciblées dans le traitement des cancers. Ainsi, il sert non seulement de plateforme pour les spécialistes du développement pharmacologique, mais aussi de formation pour ceux qui souhaitent se familiariser avec les avancées des anticancéreux modernes. C'est également un rendez-vous pour les experts industriels et académiques et un lieu de discussion des points d'intérêt communs à ces deux entités.

La série des congrès TAT a été établie, en 2002, par la « NDDO Research Foundation », basée à Amsterdam et était originellement nommée « International Symposium on Signal Transduction Modulators in Cancer Therapy », traduisant l'intérêt porté sur les composants des cascades de transduction du signal en tant que cible potentielles dans les premières heures des thérapies ciblées en cancérologie. Les congrès, sous cette appellation, se sont tenus à la VU University d'Amsterdam en 2002 & 2003. Le tout premier congrès a été présidé par le Professeur Bob Pinedo, qui était, à cette

date, le Chef de service du Département d'Oncologie Médicale de la « VU University Medical Center ». Tous les meetings ultérieurs ont été présidés par le Professeur Guiseppe Giaccone, qui pris la suite de Bob Pinedo à tête du département en 2002 et le Professeur Jaap Verweig, Chef de service de l'Oncologie Médicale au « Erasmus Medical Center » de Rotterdam.

En 2005, la série a été rebaptisée pour recevoir sa dénomination actuelle, essentiellement pour traduire la vaste expansion du groupe des agents anticancéreux expérimentaux au delà des modulateurs des voies de transduction du signal. A la même époque, l'ESMO, *European Society for Medical Oncology*, a rejoint la NDDO Research Foundation en tant que partenaire dans l'organisation du congrès. Tous les meetings TAT tenus depuis cette date sont labélisés « ESMO Partnership Meetings » et accrédités des points-crédits ESMO MORA. Les responsables de l'ESMO ont été intégrés au comité organisationnel et au conseil scientifique et contribuent fortement à la série des congrès TAT. De plus, l'ESMO en tant qu'organisation professionnelle participe de façon très significative à la promotion du congrès TAT parmi ses membres et au delà, en tant qu'opportunité de formation sur le développement des nouveaux agents anticancéreux.

Tous les congrès TAT, jusqu'en 2007 se tenaient à la *VU University* d'Amsterdam, une série d'événements bien connus du monde du développement pharmacologique en oncologie sous l'appellation : "*NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy*" qui évolua et grandit entre 1985 et 2000. Cette série, est actuellement nommée "*Molecular Targets and Cancer Therapeutics*", elle est soutenue par l'AACR, le NCI et l'EORTC, et à continuer à croître pour devenir un congrès attirant des centaines de participants.

En 2008, un second événement clé dans l'histoire du TAT se produisit : le NCI (National Cancer Institute) américain rejoint le projet en tant que second partenaire aux côtés de l'ESMO. En Mars 2008, le premier congrès TAT organisé en dehors des Pays Bas, s'est tenu à Bethesda, Maryland, siège du NCI. Les échanges entre le directeur du NCI, le Docteur John Niederhuber, le Professeur Guiseppe Giaccone et le directeur du Département Congrès du NDDO, le Docteur Marinus Lobbezoo, ont permis de jeter les bases de cette force d'organisation et de valeur scientifique de la série des congrès TAT. Ceci intervint peu après la nomination du Professeur Giaccone à la tête du Département d'Oncologie Médicale du NCI. Il présida le premier congrès TAT aux Etats Unis qui attira plus de 400 participants et rencontra un franc succès. Le congrès de 2008, marqua

cette nouvelle politique d'alternance concernant le site d'organisation du congrès entre Europe et Etats-Unis.

En 2009, TAT était de retour à Amsterdam, où ce 7<sup>ème</sup> congrès de la série se tenait au « *RAI Congress Forum Centre* » du 23 au 25 Mars. TAT 2009 était également le premier congrès organisé par la récente « *NDDO Education Foundation* » qui reprit la responsabilité de l'organisation du congrès à la « *NDDO Research Foundation* ». En termes de taux de participation, TAT 2009, fut l'édition la plus réussie de la série, soulignant la maturité de ce congrès. Un des challenges, du futur sera d'en maintenir la qualité scientifique et de protéger sa thématique spécifique. Les clés de ce succès seront, l'engagement toujours renouvelé des leaders mondiaux du développement thérapeutique, l'organisation intégralement sous forme de sessions plénières, la focalisation du programme sur les essais précoces cliniques et la recherche translationnelle, et une dimension du congrès restant contrôlée.

Les articles présentés dans ce numéro, reprennent les différentes présentations ayant eu lieu lors du TAT 2009, à Amsterdam. Ils ont été écrits par des internes d'oncologie médicale ayant assisté au congrès grâce au soutien du laboratoire AMGEN France. En effet, AMGEN France, décida en 2007 d'assurer la prise en charge des internes

et chefs de cliniques-assistants d'oncologie médicale et de radiothérapie pour leur participation au congrès TAT 2007 (19 internes). En 2008, 18 jeunes oncologues ont ainsi pu participer au congrès tenu à Washington. Enfin, en 2009, ce sont 13 internes et jeunes CCA qui ont pu participer au congrès à Amsterdam. Nous espérons que ces articles de synthèse vous seront aussi intéressants et profitables, que les congrès TAT eux même !



Le prochain congrès TAT 2010, est en cours de préparation active, et se tiendra à Bethesda, Maryland, du 4 au 6 Mars 2010, sous la présidence du Professeur Giaccone. Le congrès 2011 se tiendra en Europe.

Plus d'informations sur les congrès TAT, est disponible sur le site internet de la NDDO Education Foundation: [www.nddo.org](http://www.nddo.org) ■

Conflits d'intérêts : aucun

Texte traduit de l'anglais par L.Albiges et B.Besse, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Coordination des résumés assurée par : Benjamin Besse et Laurence Albiges, Institut Gustave Roussy, Villejuif



# Congrès International

## Thérapies ciblées en cancérologie



### Ciblage de la voie de signalisation IGF-1R et IR

*Sophie Postel-Vinay*  
Institut Gustave Roussy, Villejuif  
*Marion Deslandres*  
Centre hospitalier de Toulouse

La voie de signalisation IGF-1R (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor) / IGF (Insulin-like Growth Factor 1) joue un rôle important dans de très nombreux cancers (sein, poumon, côlon, sarcomes, etc...). IGF-1 R est un récepteur transmembranaire hétérodimérique à activité tyrosine kinase composés de 4 sous-unités (2 $\alpha$  et 2 $\beta$ ). La liaison de son ligand (IGF1 ou IGF2) entraîne son activation et la phosphorylation de l'IRS1 (Insulin-Receptor Substrate 1) qui active à son tour plusieurs voies de signalisation intra-cytoplasmiques, dont notamment les voies Ras/Raf/MAPK/ ERK et PI3K/AKT/mTOR. Il favorise ainsi la prolifération, la survie, l'invasion et la migration cellulaire.

Actuellement, une trentaine d'inhibiteurs de l'IGF-1R sont en cours d'évaluation dans de nombreux essais cliniques ou pré-cliniques avec des résultats très prometteurs.

Nous vous présenterons ici brièvement deux de ces molécules : un anticorps anti-IGF1R et une petite molécule inhibitrice des tyrosine kinases, agissant respectivement au niveau de la portion extra et intra-cellulaire du récepteur.

Le figitumumab, ou CP 751871 (Pfizer), est un anticorps monoclonal totalement humanisé de sous type IgG2, ce qui lui

confère une demi-vie plus longue que les IgG1 et permet d'éviter l'ADCC. Au plan pharmacodynamique, il entraîne une diminution de l'expression d'IGF-1R par les cellules circulantes - sa fixation à IGF-1R induit une internalisation puis une dégradation du récepteur - et une augmentation réactionnelle des taux sériques d'IGF1. Son profil de tolérance est excellent : la dose maximale tolérée (MTD) n'a pas été atteinte lors de la Phase I (pas de toxicités de grade 3 ou plus jusqu'à 20mg/kg), et le risque théorique redouté d'hyperglycémie n'a pas été observé dans les essais cliniques. Les données pharmacocinétiques obtenues sont en faveur d'un schéma d'administration intra-veineux tous les 21 ou 28 jours à la dose de 20 mg/kg.

Il est actuellement développé en monothérapie, notamment dans le sarcome d'Ewing, et en association avec une chimiothérapie par carboplatine paclitaxel dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) avancé (phase 3 en cours). Dans cette dernière indication, les formes épidermoïdes semblent être particulièrement sensibles.

L'OSI906 (OSI pharmaceuticals) est une petite molécule inhibitrice de l'activité tyrosine kinase de l'IGF-1R actuellement en cours d'évaluation en phase I qui a démontré in vitro une activité dans des lignées cellulaires de cancer colorectal, cancer bronchique, cancer du sein et cancer du pancréas.

Par ailleurs, un mécanisme de co-dépendance entre EGFR et IGF-1R a été décrit dans le CBNPC, motivant un essai clinique associant l'erlotinib à l'OSI-906 en phase métastatique.

Au plan pharmacodynamique, l'affinité de l'OSI906 pour IGF-1R est de 4 à 10 fois plus importante que pour le récepteur à l'insuline, limitant le risque théorique d'hyperglycémie. Au plan pharmacocinétique, la demi-vie est de 2 à 3,5h, nécessitant une prise orale quotidienne.

Cette molécule est très bien tolérée aux paliers de dose étudiés jusqu'ici (MTD non atteinte ; escalade de dose encore en cours) : les effets secondaires décrits - hyperglycémie, nausée / vomissement, fatigue, rash et prurit -, sont tous de Grade  $\leq 2$ . Les premiers résultats obtenus en terme d'efficacité sont prometteurs avec deux réponses partielles dans la Phase I : diminution de 25 % de la taille de la lésion selon les critères RECIST chez un patient atteint de CBNPC ; 44% de diminution puis stabilisation tumorale de plus de 23 semaines chez un patient porteur d'un corticosurrénalome.

De nombreuses autres molécules, anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase de l'IGF-1R, sont en cours d'étude dans des indications diverses, mais les résultats les plus prometteurs à ce jour ont été observés dans le sarcome d'Ewing en monothérapie et dans les CBNPC en association avec de la chimiothérapie conventionnelle. ■

Conflits d'intérêts : aucun

### Références :

Haluska et al. Clin cancer Res 2007  
Ryan et al. Oncologist 2008  
Nature reviews cancer. Dec 2008



## Ciblage des cellules souches tumorales

Yann Vanoa

Centre Antoine Lacassagne, Nice

Trois orateurs - pour 4 thèmes - nous ont présenté les données actuelles sur les principales voies de signalisation impliquées dans le maintien des propriétés « souches » de ces cellules, et les principales cibles thérapeutiques à l'étude qui en découlent.

Dans une première partie, que l'on peut qualifier d'introductive, Ruggero de Maria (Istituto di Sanita, Rome, Italie) a rappelé brièvement que l'existence d'une sous-population de cellules tumorales, aux capacités d'auto-renouvellement, de différenciation multipotente, d'initiation et propagation de la tumorigenèse, a été décrite pour la première fois par Lapidot et coll. en 1994 dans *Nature* <sup>(1)</sup>. Ce concept de cellules souches cancéreuses (CSC) a ensuite été validé dans de nombreuses tumeurs solides telles que le glioblastome <sup>(2)</sup>, le côlon <sup>(3)</sup>, le pancréas <sup>(4)</sup>, le sein <sup>(5)</sup>. Ces cellules aux propriétés proches des cellules souches adultes ont été identifiées par l'expression du CD133 à leur surface dans des lignées de glioblastomes <sup>(2)</sup> et de cancer du côlon <sup>(3)</sup>. La fraction de ces cellules au sein de la masse tumorale est extrêmement faible mais leur capacité tumorigénique est majeure puisqu'une faible quantité de ces cellules sont capables d'initier une tumeur après xénogreffe chez la souris SCID, contrairement aux autres cellules tumorales. De plus ces cellules présentent une plus grande résistance aux thérapeutiques actuelles, radiothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées.

L'équipe de Pallini <sup>(6)</sup> a par ailleurs montré que l'expression du CD133 dans les tumeurs gliales était un facteur de plus mauvais pronostic, de même que

l'expression du Ki67. Néanmoins il semble que cette population de cellules CD133+ soit hétérogène et ne comporte pas que des CSC ; d'autres marqueurs « souches » tels que l'expression de Nanog, Oct4 et Sox2 pourraient affiner la caractérisation des CSC, ce qui semble essentiel pour un ciblage thérapeutique optimal. L'équipe de Di Maria développe plusieurs techniques d'identification de ces CSC par l'étude du transcriptome et du protéome. Dernier point de cette présentation, Di Maria aborde le sujet de l'EPO recombinante dont les effets sont très controversés, avec entre autre un doute sur un effet pro-tumoral. Il cite le travail de Pajonk et al <sup>(7)</sup> qui ont montré que les CSC de lignées de cancer du sein exprimaient à leur surface des récepteurs à l'EPO et que l'EPO recombinante stimulait leur prolifération *in vitro*, expliquant peut-être leur effet délétère.

La deuxième présentation faite par Anthony Tolcher (START San Antonio, Texas) rentre dans le vif du sujet en abordant une voie de signalisation majeure dans le maintien de ces CSC : la voie Notch. La voie de signalisation Notch est un système transmembranaire extrêmement bien conservé entre espèces. Cette voie de signalisation est essentielle durant l'embryogenèse puisqu'elle est jouée un rôle dans l'organogenèse, l'angiogenèse, l'adhésion, la migration, la prolifération, la différenciation cellulaires et l'apoptose. Cette voie est activée par la fixation d'un ligand (Delta like ligand, Jagged) sur le récepteur transmembranaire Notch (Notch-R), dont la partie intracellulaire va être clivée et va migrer dans le noyau pour activer un complexe ternaire CSL (CBF1, Suppressor of Hairless ou Lag-1) et médier la transcription. Chez l'adulte cette voie joue un rôle majeur dans l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques et neurales. Tolcher a présenté les travaux de Stylianou <sup>(8)</sup>,

qui ont montré que la surexpression de Numb, régulateur négatif de Notch, au sein de CSCs issues de cancers du sein triples négatifs entraînait la réversion de leur phénotype en cellules non cancéreuses. Tolcher a également insisté sur 2 cibles dont les inhibiteurs sont en cours d'évaluation clinique : la gamma-sécrétase (GS), et le Delta Like Ligand 4 (DLL4). Des inhibiteurs de la gamma-sécrétase ont été développés pour la maladie d'Alzheimer, et sont en phase I (MK0752, Merck) dans les LAL T (terminée) et tumeurs solides (en cours) <sup>(9)</sup>. Elles seront terminées dans le courant de cette année et des phases II sont d'ores et déjà prévues.

Frederic de Sauvage (Genentech, San Francisco) nous a ensuite présenté le rôle de la voie de signalisation Wnt dans le maintien des CSC. Les protéines de la famille Wnt sont des glycoprotéines qui se fixent aux récepteurs membranaires Frizzled et leurs corécepteurs LRP5/6. En l'absence de fixation du ligand Wnt à Frizzled, il y a stabilisation dans le cytoplasme d'un complexe protéique comprenant  $\beta$ -caténine, Axin, APC, GSK-3B et casein kinase 1-A, responsable d'une phosphorylation et dégradation de la  $\beta$ -caténine. En cas de fixation au récepteur, la  $\beta$ -caténine s'accumule dans le cytoplasme puis migre dans le noyau pour s'associer avec TCF et active la transcription de gènes cibles tels que Cyclin-D1 ou C-Myc.

La voie Wnt régule l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques, et est impliquée dans la régénération tissulaire notamment celle des cellules épithéliales intestinales. De Sauvage cite les travaux de Barker <sup>(10)</sup>, qui a montré que le marquage du corécepteur LRP5 au sein d'un tissu épithélial intestinal chez la souris correspondait au marquage de cellules souches en cycle, situées au fond des cryptes intestinales. La régénération

tissulaire intestinale débute donc au fond des cryptes et les cellules se différencient en arrivant au sommet de ces cryptes, de façon hiérarchique. Barker a montré que ces « crypt stem cells » étaient plus susceptibles à une transformation néoplasique et que la délétion d'APC (inhibiteur de la  $\beta$ -caténine et fréquemment muté dans le cancer du côlon) au sein de cellules LRP5(+) avaient un fort pouvoir tumorigénique sur ces cellules. De Sauvage a ensuite présenté les travaux de DeAlmeida<sup>(11)</sup>, dont l'équipe a généré un récepteur soluble de Wnt, Frizzled8-CRD fusionné au Fc humain, hFc (F8CRDhFc), inhibant la signalisation autocrine de Wnt sur des lignées de tétarome *in vitro*, ainsi qu'une inhibition de la croissance tumorale chez la souris, sans toxicité détectée au sein des tissus à renouvellement rapide (intestin). Ces travaux prouvent l'intérêt et la faisabilité de l'inhibition de la voie de signalisation Wnt pour lutter contre les CSC.

La dernière voie de signalisation abordée lors de cette session est la voie Hedgehog, présentée par Frederic De Sauvage. Les 4 acteurs principaux de cette voie sont le ligand de Hedgehog (Hh), les protéines membranaires PATCHED (Ptch) et SMOOTHENED (Smo) et le facteur de transcription intra cytoplasmique GLI. En l'absence de ligand Hh, Ptch inhibe le récepteur Smo. En présence de Hh, celui-ci va se fixer à Smo, et induire l'activation de Gli, qui va aller dans le noyau pour activer la transcription de proto-oncogènes. Cette voie, très conservée au sein du monde animal, est essentielle pour le développement. Elle est très activée durant

l'embryogenèse, impliquée dans le développement de la peau, des follicules pileux, des glandes sébacées et du cerveau après la naissance. Durant la vie adulte cette voie est relativement quiescente.

Une réactivation aberrante dans les tissus adultes peut provoquer le développement de cancers. Les mutations de gènes codants pour les différents acteurs de cette voie sont responsables de syndrome rares stéréotypés : la mutation germinale *Ptch1* provoque le syndrome de Gorlin (carcinomes baso-cellulaires, rhabdomyosarcomes, médulloblastomes...), alors que la mutation somatique de *Ptch1* est présente dans 90 % des carcinomes basocellulaires (BCC) sporadiques (10 % sont dus à la mutation activatrice de Smo).

Ces pathologies dues à des mutations de gènes de la voie Hh sont dites ligand-indépendantes, et De Sauvage baptise « type 1 » ce modèle d'activité de la voie Hh. La majorité des cancers sporadiques (côlon, pancréas) où la voie Hh est impliquée sont dits ligand-dépendants, car la voie est activée par la surexpression de ses ligands.

Le « type 2 » est l'activation autocrine de la voie Hh, et le « type 3 » est l'activation paracrine par le biais des cellules stromales du microenvironnement. C'est ce dernier type qui semble le plus important dans la carcinogenèse d'après les travaux de De Sauvage<sup>(12)</sup>.

Les antagonistes de Hh sont en cours d'étude. La première génération d'inhibiteur de Hh permettait l'éradication de

médulloblastome chez la souris<sup>(13)</sup>. La première molécule à être développée en phase clinique est le GDC-0449, petite molécule inhibitrice de Smo, développée par Genentech, dont la phase I dans des tumeurs solides dont des BCC, est terminée<sup>(14)</sup>.

Dix-neuf patients dont 9 BCC ont été inclus dans 3 cohortes à 3 niveaux de dose différents 150, 270, et 540 mg par jour per os. La dose de 150 mg a montré les mêmes caractéristiques pharmacodynamiques que les doses supérieures. La prise de GDC-0449 à J1, J8 puis tous les jours s'est avérée très bien tolérée avec seulement 2 toxicités de grade 3 : la fatigue (10.5 %) et l'hyponatémie (10.5 %), et aucune toxicité limitante. La toxicité la plus fréquente était la dysgueusie chez 16 % des patients, de grade 2 ou inférieur.

L'expression de Gli1 au sein de biopsies cutanées et de follicules pileux a été utilisée comme marqueur d'inhibition de la voie Hh. Chez tous les patients traités on notait une nette décroissance de l'expression de Gli1. Parmi les 9 BCC, on notait 2 réponses partielles (PR) prolongées (d'une durée supérieure à 10 mois), 4 PR confirmées cliniquement, 2 maladies stables (SD) et 1 maladie progressive (PD). Des études de phase II sont en cours dans le cancer colorectal métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne, dans les BCC en phase avancée, et en entretien dans les cancers de l'ovaire après la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> rémission<sup>(14)</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

**Références :** page 252



## Cibler les mécanismes de la mort cellulaire

*Delphine Garbay-Decoopman,*

*Carlos Gomez-Roca*

*Institut Gustave Roussy, Villejuif*

**L**a longtemps été admis que l'apoptose n'induisait pas de réponse immunitaire. Néanmoins, la mort cellulaire induite par la radiothérapie et certains agents cytotoxiques tels que les anthracyclines et l'oxaliplatine, peut être immunogénique. L'équipe du Dr Kroemer a montré que la mort cellulaire immunogénique est caractérisée par :

- l'expression précoce à la surface cellulaire de protéines telles que la calreticuline et les heat shock proteins (HSP),
- la libération tardive du high mobility group box 1 (HMGB1) par la cellule tumorale, ces processus permettent l'interaction avec le toll-like receptor 4 (TLR4) de la cellule dendritique, nécessaire pour la présentation des antigènes tumoraux. L'hypothèse des investigateurs est que l'échec d'une thérapie anticancéreuse peut être due à une résistance primaire, à l'absence d'une mort cellulaire immunogénique, ou à une réponse immunitaire défectueuse. En faveur de la dernière hypothèse, il a été observé dans la population caucasienne que la perte de fonction d'allèles tels que TLR4, est associée à une diminution de l'efficacité des traitements à base d'anthracyclines dans le cancer du sein et d'oxaliplatine dans le cancer colique.

Une des stratégies pour rétablir et augmenter l'apoptose de la cellule tumorale est l'utilisation d'agents mimétiques de l'activité de Smac/DIABLO, protéine mitochondriale

qui antagonise les IAP (inhibitors of apoptosis proteins). Les IAP sont des protéines régulatrices qui se lient sélectivement et stimulent la dégradation des caspases 3, 7 et 9. Smac/DIABLO et certaines petites molécules mimétiques ont la capacité de promouvoir l'apoptose en bloquant l'inhibition des caspases par les IAP. Parmi les molécules en cours de développement, on peut citer :

- des oligonucléotides « anti-sense » tels que AEG35156 (inhibiteur de XIAP) et LY2181308 (antagoniste du survivin),
- des petites molécules à activité Smac mimétique telles que AEG40826, BV6 et LBW242. L'efficacité de ces molécules en monothérapie reste limitée dans des populations non sélectionnées, et une utilisation en association à d'autres agents cytotoxiques ou pro-apoptotiques pourrait augmenter leur activité antitumorale.

La voie extrinsèque de l'apoptose met en jeu les récepteurs de mort cellulaire (DR4 et DR5) dont Apo2/TRAIL est le principal ligand. L'activation des DR4 et DR5 par des anticorps ou par des agonistes d'Apo2/TRAIL est en cours d'évaluation, en monothérapie ou en association. Parmi les différents anticorps on trouve le mapatumumab, le lexatumumab, l'apomab et l'AMG 655, qui sont actuellement en essais de phases Ib et II. L'AMG 951 est un agoniste Apo2/TRAIL qui a été testé en monothérapie sans avoir présenté de toxicité limitante (DLT). Il a été étudié en association avec carboplatine/paclitaxel/bevacizumab chez des patients atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïdes, non prétraités, avec un bon profil de

tolérance et plus de 50% de réponses objectives. Dans ce cadre, une étude de phase II est en cours. Les niveaux sériques de caspases 3 et 7 sont de potentiels biomarqueurs d'activité pro-apoptotique. L'anticorps inhibiteur de DR5, AMG 655, a été étudié en association à la doxorubicine dans les sarcomes, en association à la gemcitabine dans les cancers pancréatiques, et avec le carboplatine et paclitaxel dans les CBNPC. Il n'a pas été observé de DLT, en dehors d'une hématotoxicité accrue dans le cas de sarcomes et quelques réponses partielles ont été observées.

Bcl-2 est un inhibiteur de l'apoptose identifié initialement dans le lymphome folliculaire. Il s'intègre dans une plus large famille de protéines modulatrices de l'apoptose (25 membres à ce jour). Des inhibiteurs de Bcl-2 et des protéines anti-apoptotiques de la même famille sont en cours d'investigation clinique. Oblimersen est un oligonucléotide antisense inhibiteur de Bcl-2 qui a montré une certaine efficacité dans la LLC, mais dont les résultats restent négatifs dans le mélanome et le carcinome bronchique à petites cellules (CBPC). De petites molécules inhibitrices telles que Obatoclax, ABT-263 et M06-814 ont été testées avec des résultats encourageants dans les hémopathies, notamment dans les lymphomes, ainsi que dans les CBPC. Les différences dans les réponses observées peuvent être en rapport avec le profil et l'intensité de l'inhibition des ces agents sur les membres de la famille Bcl-2. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## Ciblage par mi RNA

Laurence Albiges

Institut Gustave Roussy, Villejuif

### ■ Place des ARN interférents en thérapeutique



#### Contexte & définition

Les ARN interférents (RNAi) sont impliqués dans la régulation post transcriptionnelle. Il s'agit d'ARN endogènes double brins de 21-22 bdp, ayant une séquence complémentaire d'un ARN messager donné.

Il existe deux catégories de RNAi :

> **les RNAi de synthèse ou thérapeutiques** : les si RNA et les sh RNA

> **les microRNA (mi RNA)** : ils représentent 1-5% des gènes et régulent 30% des gènes en induisant soit une dégradation complète de l'ARNm, soit une diminution d'expression ; ils semblent impliqués dans l'oncogénèse.



#### Principe des ARN interférents

Les RNAi sont issus d'un mécanisme impliquant une première étape de synthèse d'un ARN double brin, qui est clivé par un complexe enzymatique nommé Dicer, les deux brins sont séparément pris en charge par un second complexe enzymatique, nommé RISC. Lorsque ce complexe se fixe à la séquence complémentaire d'un ARN messager, cela induit un clivage de l'ARN messager et une dégradation. Ce mécanisme de dégradation des ARNm qu'il soit naturel/endogène (par mi RNA) ou exogène (par exemple si RNA thérapeutique) conduit à la dégradation d'ARNm et donc à une régulation négative de l'expression de certains gènes.



#### Intérêt des RNAi en thérapeutique

Deux types de RNAi de synthèse peuvent être envisagés : les si RNA (ARN double brin) et les sh RNA (ARN devant être clivé par le complexe dicer).

Les RNAi présentent l'avantage majeur en thérapeutique d'une haute spécificité théorique (reposant sur le principe de complémentarité des bases) mais soulève de multiples questions :

- modalité d'administration
- interaction avec mi ARN (=système endogène)
- réaction du système immunitaire
- efficacité
- sélectivité

Après développement préclinique *in vitro* puis *in vivo* (avec administration locale et systémique), les premiers essais de phase I/II ont été lancés dans le champ de la virologie.



#### Modèle d'inhibition des ARN nc :

Les ARN non codants endogènes (ARNnc) ont été clairement démontrés comme régulateurs transcriptionnels « positifs » des gènes DHFR, cyclin D1, p15. Les ARNi ont la capacité de se lier aux ARNnc et d'inhiber ainsi la « lecture d'un gène ». Le modèle le plus abouti est celui du ciblage du promoteur de c-myc.<sup>[1]</sup> Cette approche a permis de développer le « silencing » transcriptionnel de gènes.



#### Conclusion

- > Les RNAi sont des inhibiteurs puissants et sélectifs
- > Ils sont actuellement en essai clinique en virologie.
- > L'utilisation de si RNA dirigés contre le promoteur de certains gènes induit un silencing transcriptionnel
- > Les ARNnc endogènes peuvent constituer des cibles thérapeutiques préférentielles <sup>[2][3][4][5][6][7, 8]</sup>

### ■ Synthèse d'oligo nucléotides

La synthèse d'oligonucléotides constitue un véritable challenge industriel.

En effet les paramètres suivants doivent être pris en compte :

- Synthèse & purification
- Affinité pour la séquence cible
- Voie d'administration et qualité d'absorption
- Stabilité ex vivo et in vivo
- Suivi des paramètres de pharmacocinétique

Les modèles précliniques *in vitro* et *in vivo* chez la souris <sup>[10][11]</sup> ont permis la mise en place des premiers essais cliniques : une phase I d'administration d'un oligonucléotide anti apoB chez des sujets volontaires sains objective une réduction du taux de LDL-Cholestérol de 25%, avec un profil de tolérance satisfaisant. <sup>[9]</sup>

L'étude de phase II chez les sujets avec hypercholestérolémie est terminée et l'oligonucléotide est actuellement en phase III. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références : page 252





## Ciblage des mécanismes de réparation de l'ADN

Véronique Lorgis - Centre hospitalier de Besançon  
Charles Ferté - Institut Gustave Roussy, Villejuif

Les mécanismes de réparation de l'ADN sont très importants pour le respect de l'intégrité du génome. Leur altération conduit à une instabilité génique et participe à la cancérogenèse. De manière paradoxale, leur inhibition permettrait d'augmenter l'effet des cytotoxiques en maintenant des lésions qui auraient normalement dû être réparées. Les inhibiteurs des Poly (ADP-Ribose) polymérases 1 et 2 (PARP1, PARP2) figurent parmi les stratégies les plus abouties. Des modèles précliniques testant l'activité de ces drogues (comme l'ABT-888 ou l'AZD2281) ont montré une potentiali-

sation des agents alkylants (temozolomide), des inhibiteurs des topoisomérases I (topotécan, irinotécan) et des radiations ionisantes. Des modèles murins avec xénogreffes porteuses des mutations BRCA1 et BRCA2 ont mis à jour une activité accrue de ces drogues en association avec des sels de platine.

Les inhibiteurs de PARP sont actuellement testés en phase 1 et 2 dans les types tumoraux suivants : mélanomes métastatiques, carcinomes mammaires triple-négatifs, carcinomes ovariens...

Une autre cible thérapeutique possible est l'enzyme Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (Tdp1). Celle-ci est impliquée dans le processus de réparation des liaisons covalentes induites par la topoisomérase 1. L'inhibition de Tdp1 permet une potentialisation des effets des

camptothécines. Le développement clinique est envisagé en combinaison avec des inhibiteurs de topoisomérase I.

Ces nouvelles drogues semblent très intéressantes en particulier en association avec des agents ciblant l'ADN ou dans des pathologies porteuses des mutations BRCA1-2. Il faut toutefois rappeler la toxicité inhérente à de tels concepts à savoir les risques de majoration des effets indésirables inhérents aux cytotoxiques auxquels ils sont associés. Une étude de phase II randomisée a été présentée quelques mois après le TAT, à l'ASCO en plénière, sur un inhibiteur de PARP (BSI-201) avec des résultats très intéressants dans le cancer du sein triple négatif confirmant l'intérêt de ce type d'inhibiteur. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## Références de l'article Ciblage des cellules souches tumorales

Yann Vanoa

1. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367:645-8.
2. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432:396-401.
3. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445:106-10.
4. Lin HT, Chiou SH, Kao CL, Shyr YM, Hsu CJ, Tarn YW, Ho LL, Kwok CF, Ku HH. Characterization of pancreatic stem cells derived from adult human pancreas ducts by fluorescence activated cell sorting. *World J Gastroenterol* 2006; 12:4529-35.
5. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:3983-8.
6. Pallini R, Ricci-Vitiani L, Banna GL, Signore M, Lombardi D, Todaro M, Stassi G, Martini M, Maira G, Larocca LM, De Maria R. Cancer stem cell analysis and clinical outcome in patients with glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2008; 14:8205-12.

7. Phillips TM, Kim K, Vlasi E, McBride WH, Pajonk F. Effects of recombinant erythropoietin on breast cancer-initiating cells. *Neoplasia* 2007; 9:1122-9.
8. Stylianou S, Clarke RB, Brennan K. Aberrant activation of notch signaling in human breast cancer. *Cancer Res* 2006; 66:1517-25.
9. Olson RE, Albright CF. Recent progress in the medicinal chemistry of gamma-secretase inhibitors. *Curr Top Med Chem* 2008; 8:17-33.
10. Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007; 449:1003-7.
11. DeAlmeida VI, Miao L, Ernst JA, Koeppen H, Polakis P, Rubinfeld B. The soluble wnt receptor Frizzled8/CRD-hFc inhibits the growth of teratocarcinomas in vivo. *Cancer Res* 2007; 67:5371-9.
12. Yauch RL, Gould SE, Scales SJ, Tang T, Tian H, Ahn CP, Marshall D, Fu L, Januario T, Kallop D, Nannini-Pepe M, Kotkow K, Marsters JC, Rubin LL, de Sauvage FJ. A paracrine requirement for hedgehog signalling in cancer. *Nature* 2008; 455:406-10.
13. Romer JT, Kimura H, Magdaleno S, Sasai K, Fuller C, Baines H, Connelly M, Stewart CF, Gould S, Rubin LL, Curran T. Suppression of the Shh pathway using a small molecule inhibitor eliminates medulloblastoma in Ptc1(+/-)Ptc3(-/-) mice. *Cancer Cell* 2004; 6:229-40.
14. Molckovsky A, Siu LL. First-in-class, first-in-human phase I results of targeted agents: Highlights of the 2008 American Society of Clinical Oncology meeting. *J Hematol Oncol* 2008; 1:20.

## Références de l'article Ciblage par mi RNA

Laurence Albiges

1. Napoli S, et al., Promoter-specific transcriptional interference and c-myc gene silencing by siRNAs in human cells. *EMBO J*, 2009. 28(12): p. 1708-19.
2. Mercer TR, et al., Dinger M, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet*, 2009. 10(3): p. 155-9.
3. Amaral PP, et al., The eukaryotic genome as an RNA machine. *Science*, 2008. 319(5871): p. 1787-9.
4. Martianov I, et al., Repression of the human dihydrofolate reductase gene by a non-coding interfering transcript. *Nature*, 2007. 445(7128): p. 666-70.
5. Wang X, et al., Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription. *Nature*, 2008. 454(7200): p. 126-30.
6. Yu W, et al., Epigenetic silencing of tumour suppressor gene p15 by its antisense RNA. *Nature*, 2008. 451(7175): p. 202-6.
7. He Y, et al., The antisense transcriptomes of human cells. *Science*, 2008. 322(5909): p. 1855-7.
8. Guttman M, et al., Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature*, 2009. 458(7235): p. 223-7.
9. Yu RZ, et al., Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. *Drug Metab Dispos*, 2007. 35(3): p. 460-8.
10. Duchaine TF, and FJ. Slack, rna interference and micro rna-oriented therapy in cancer: rationales, promises, and challenges. *Curr Oncol*, 2009. 16(4): p. 61-6.
11. de Fougerolles A, et al., Interfering with disease: a progress report on siRNA-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 2007. 6(6): p. 443-53.



## Méthodologie des essais cliniques

Thibault de la Motte Rouge  
Institut Gustave Roussy, Villejuif

### ■ Faut-il inclure les patients porteurs de métastases cérébrales dans les essais cliniques de phase I ?

Les patients présentant des métastases cérébrales (MC) symptomatiques ont classiquement été exclus des essais de phase I, du fait de leur pronostic. Cependant, les patients présentant des MC asymptomatiques, constituent un véritable défi pour les cliniciens. Il n'existe pas de données sur le pronostic de ces patients inclus en phase I.

Les auteurs de cette présentation ont réalisé une analyse des dossiers des patients inclus en phase I à l'Institut Gustave Roussy entre Juin 2007 et Décembre 2008 afin d'en déterminer: le type tumoral primitif, la symptomatologie neurologique, le type de thérapeutique systémique administrée, la nature du traitement réalisé spécifiquement pour les MC, l'existence d'une progression cérébrale, l'apparition d'effets secondaires spécifiques et enfin la survie globale.

Parmi les 15 essais cliniques de phase I, 4 essais autorisaient l'inclusion de patients porteurs de MC contrôlées. Cinq patients (sur 252 patients screenés) n'ont pu être inclus dans un essai du fait de la découverte de MC sur le scanner pré-traitement (cancer bronchique non à petites cellules ou CBNPC 4 cas et cancer gastrique 1 cas). Treize patients porteurs de MC contrôlées (cancer du sein 1 cas, CBNPC 7 cas, cancer bronchique à petites cellules ou CBPC 4 cas, 1 carcinome parotidien 1 cas). Deux patients avec une tumeur primitive du système nerveux central (SNC) ont été également inclus dans des essais de phase I.

Les thérapeutiques évaluées étaient: une combinaison d'un inhibiteur de mTOR et d'un inhibiteur de l'EGFR (n=2), la combinaison d'un inhibiteur de mTOR et d'un anticorps monoclonal anti EGFR (n=1); l'association d'un inhibiteur de mTOR et d'une chimiothérapie (n=4), des inhibiteurs à activité tyrosine kinase anti EGFR et VEGFR (n=5) et un nouvel agent antimitotique (n=1).

Les patients ne présentaient aucun symptôme neurologique et avaient un « performance status » de 0 à 1. Il

n'existait pas d'interaction médicamenteuse avec les antiépileptiques de nouvelle génération. Il n'a été observé aucun cas d'hémorragie cérébrale ni aucune toxicité du SNC. La majorité des patients n'avaient pas reçu de radiothérapie cérébrale auparavant (seulement 3/13 traités).

Pendant la période de traitement en phase I, 6/13 patients ont présenté une réponse partielle des métastases cérébrales. La médiane de la survie sans progression était de 4 mois et celle de la survie globale était de 8 mois. Les MC étaient le premier site de reprise évolutive chez 3 patients.

En pratique, les patients porteurs de MC asymptomatiques inclus dans des essais de phase I semblent tirer un bénéfice clinique comparable aux patients sans MC. Il est donc licite de proposer à ces patients l'inclusion dans des essais précoces afin d'augmenter leur accessibilité aux drogues en cours de développement et afin d'évaluer l'efficacité de celles-ci sur les MC et les tumeurs primitives du SNC. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Bulletin d'abonnement

Réflexions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

▶ Déductible de vos frais professionnels

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



## Créditez votre FMC : Abonnez-vous

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

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

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

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



## Associations de thérapies ciblées dans les essais thérapeutiques

Véronique Lorgis - Centre hospitalier de Besançon  
Julien Edeline - Centre François Baclesse, Caen

Il existe depuis 2006 un groupe de travail concernant la méthodologie des essais cliniques (MDICT). Plusieurs articles publiés relatent cette méthodologie. Les associations ne sont pas toujours simples. Pas exemple, il peut être cité l'effet néfaste de l'addition du cetuximab à une chimiothérapie associée au bevacizumab observé dans deux essais de phase 3 dans le cancer colorectal métastatique. Ces deux anticorps ont chacun une A.M.M. dans le cancer colorectal métastatique hors les études PACCE et CAIRO2 montrent

une diminution de la survie sans progression dans le bras chimiothérapie associée aux deux anticorps comparé au bras chimiothérapie et bevacizumab seul. Deux hypothèses peuvent expliquer ces résultats surprenants :

- une toxicité trop importante de l'association de ces deux thérapies ciblées occasionnant une diminution de l'exposition aux traitements et
- une interaction négative entre les deux anticorps (nous avons ainsi une diminution de la prévalence de l'HTA dans le bras quadrithérapie, effet secondaire pourtant fréquent du bevacizumab) mais aussi entre les anticorps et la chimiothérapie.

L'association des thérapies ciblées à l'immunothérapie dans le cancer du rein à cellules claires a également été revue. On constate la supériorité du sunitinib

et du temsirolimus dans des essais de phase 3 en comparaison à l'immunothérapie chez les patients métastatiques. Cependant, seule l'immunothérapie a pu permettre d'observer des rémissions complètes prolongées de patients métastatiques, au prix d'une forte toxicité faisant généralement considérer l'index thérapeutique de ce traitement comme défavorable. Un des problèmes de l'association des 2 stratégies est celui de l'absence de synergie prédictible. Les associations du sunitinib et du sorafenib à l'immunothérapie se sont révélées toxiques. Il est probablement important de réussir à sélectionner les patients bénéficiant de chaque thérapie. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## Ciblage de l'axe PI3K-AKT- mTOR

Laurence Albiges, Charles Ferte  
Institut Gustave Roussy, Villejuif

L'axe PTEN-PI3K-AKT est considéré comme le centre d'interaction de multiples voies de signalisation dans la cellule. Ce point d'intégration du signal constitue une cible capitale dans le contrôle des cascades d'activation intra cellulaires : en effet, y convergent les signaux issus de récepteurs des facteurs de croissance, de récepteurs hormonaux, de récepteurs des cytokines, et de récepteurs des protéines de la matrice extracellulaire. Ces voies induisent une activation de PI3K, activant PIP3 et AKT ayant pour conséquence une activation de l'angiogenèse<sup>[1]</sup> et de la prolifération tumorale.

> **PTEN** est un régulateur négatif de cette voie, et des anomalies de PTEN induisant une perte de cette inhibition sont largement impliquées dans de multiples tumeurs solides. Il a notamment été décrit que PTEN contrôle la néoangiogenèse tumorale<sup>[2]</sup> en inhibant certains facteurs pro angiogéniques<sup>[3]</sup>. PTEN constitue donc une cible préférentielle thérapeutique, et dans ce sens un modèle de screening systématique de molécules selon un développement multi étape peut être réalisé :

### Stratégie d'identification d'un nouvel agent

- Screening "in silico" de 9 millions de molécules par outils informatique analysant la structure du composé, et son interaction avec la structure de la protéine PTEN : sélection des 100 molécules les plus intéressantes.
- Screening vitro: évaluation du pourcentage d'inhibition de PTEN à

250µM lors de la mise en présence du substrat : PIP3

- Sélection et confirmation des molécules présentant un pourcentage d'inhibition>35%
- Détermination de l'IC50 de l'agent.
- Analyse de sélectivité
- Validation *in vitro/in vivo*

### > PI3 Kinase

Les deux sous unités P85 et 110 de la PI3K interagissent entre elles pour induire une activation de la voie d'aval. La sous unité 110 catalytique est active en réponse à la stimulation par un facteur de croissance et, induisant la phosphorylation de PIP2 en PIP3, elle est responsable de l'activation d'AKT et de mTOR. En cas de cancers, il existe des mutants oncogéniques induisant un état d'activation continue de PI3K<sup>[4]</sup>. La sous-unité p110 est ainsi mutée dans 30% des cancers du sein ainsi que dans 25% des cancers colorectaux, AKT est

anormal dans 8% des cancers du sein et 6% des cancers colorectaux.

Le développement d'inhibiteurs de PI3K/AKT est en plein essor avec des molécules essentiellement en développement préclinique et en phase I. Les inhibiteurs de mTOR sont les plus avancés dans leur développement avec le temsirolimus et l'everolimus (RAD001) qui ont une AMM dans le cancer du rein, de la rapamycine ou encore du deforolimus.

#### Modèle de développement du premier inhibiteur pan PI3K : le SF1126

Ce composé a été évalué en préclinique où il a prouvé une activité antiproliférative intéressante dans plusieurs types de lignées cellulaires de tumeurs solides et également dans des modèles de xénogreffes chez la souris. Le dosage pharmacologique de la drogue entre tumeur et plasma met en évidence une excellente distribution intra-tumorale significativement supérieure à la

concentration plasmatique. Une action antiangiogénique a également été observée. Une étude de phase I (escalade de dose) est en cours. Ce composé présente également un intérêt en association à la radiothérapie car il permet de bloquer des mécanismes de réparation de l'ADN.

De multiples problématiques sont soulevées par cette classe d'inhibiteurs ; par exemple l'intérêt d'une inhibition pan PI3K (c'est à dire de tous les isoformes en opposition à un seul isoforme de PI3K), ou bien, de façon similaires aux autres composés en développement :

- la question de la toxicité,
- Quels biomarqueurs d'activité peuvent être retenus ?
- Les indications doivent elles être réservées aux patients porteurs de mutation de cette voie ?
- Quel est l'intérêt d'associer ces inhibiteurs à une chimiothérapie ou à une autre thérapie ciblée ?

Au total, si l'axe PI3K-AKT-mTOR est un axe bien ciblé par les inhibiteurs de mTOR, les données évaluant les inhibiteurs de PI3K en PTEN sont actuellement encore en plein développement. ■

Conflits d'intérêts : aucun

#### Références :

1. Castellino, R.C. and D.L. Durden, *Mechanisms of disease: the PI3K-Akt-PTEN signaling node--an intercept point for the control of angiogenesis in brain tumors. Nat Clin Pract Neurol*, 2007. 3(12): p. 682-93.
2. Wen, S., et al., *PTEN controls tumor-induced angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(8): p. 4622-7.
3. Castellino, R.C., C.R. Muh, and D.L. Durden, *PI-3 kinase-PTEN signaling node: an intercept point for the control of angiogenesis. Curr Pharm Des*, 2009. 15(4): p. 380-8.
4. Lee, J.Y., J.A. Engelman, and L.C. Cantley, *Biochemistry. PI3K charges ahead. Science*, 2007. 317(5835): p. 206-7.

**L**e deuxième exposé de cette session a été présenté par Paul Workman, de Sutton, et concernait les progrès et les challenges posés par les inhibiteurs de PI3Kinases. Après un nouveau bref rappel de la biologie de la voie, l'orateur a présenté les différentes isoformes de la sous-unité catalytique de la PI3K, la p110. Le problème est de savoir si une sélectivité pour les différentes isoformes présente un intérêt particulier ; par ailleurs, certains inhibiteurs de PI3K inhibent aussi la mTOR. Le reste de l'exposé a consisté en la présentation du développement d'un inhibiteur. Un premier inhibiteur, puissant et spécifique a été

développé, puis la molécule modifiée pour la rendre plus soluble : de nouvelles molécules peuvent dorénavant être testées en préclinique. La conclusion est que ces molécules seront probablement à utiliser en combinaison. Le dernier exposé de la session a concerné les inhibiteurs de mTOR. Le Pr Taberno, de Barcelone, a brièvement redit l'importance de mTOR dans la croissance cellulaire par son action sur la traduction. Les inhibiteurs de mTOR présentent des propriétés à la fois antiproliférative et antiangiogéniques. L'orateur a alors présenté plusieurs données précliniques concernant l'everolimus : le niveau d'AKT phosphorylé

serait prédictif de la réponse ; l'exposition à l'everolimus conduit par ailleurs à une augmentation de l'activation d'AKT, par l'intermédiaire d'une cible de mTOR, la p70S6K, qui inactiverait les IRS, protéines en aval des récepteurs aux Insulin-like Growth Factors (IGF1R) ; finalement, l'everolimus conduit à une activation de la voie des MAPKinases. Il y a donc probablement intérêt aux associations avec les inhibiteurs d'IGF1R, les inhibiteurs des MAPK ou les inhibiteurs de PI3K. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## Nouvelles cibles thérapeutiques

Constance Thibault  
Hopital de la Salpêtrière, Paris

### ■ FLT3, une cible thérapeutique dans les leucémies aiguës myéloïdes

Le FLT3 est un récepteur à activité tyrosine kinase présent sur les progéniteurs hématopoïétiques. Son activation joue sur 3 voies de transduction du signal (Ras, Stat5, PI3K). Plusieurs inhibiteurs du FLT3 (Novartis, Millenium, SuGen) ont été testés dans des essais de phase I et II, et ont montré leur efficacité en permettant une diminution rapide (en quelques semaines) du taux de blastes circulants (diminution beaucoup plus faible voire quasi nulle du taux de blastes intramédullaires). Le profil de toxicité est favorable. L'effet est plus important en cas de mutation de FLT3 (cas de 35% des LAM, avec plus de 100 mutations sont décrites) mais un échappement apparaît rapidement au bout de quelques semaines à quelques mois et une efficacité est décrite pour les LAM FLT3 wt. Ceci reflète peut être le caractère non fondamental de la mutation FLT3 (contrairement au modèle

c-kit/LMC/Imatinib). C'est aujourd'hui en association avec des schémas classiques d'induction et de consolidation dans les LAM FLT3 mutée que ces agents sont évalués, contre placebo, en phase III.

### ■ Revue des inhibiteurs des HDAC

Les HDAC sont des enzymes qui, en modifiant la conformation des histones (en les désacétylant), jouent un rôle important dans la transcription des gènes, et notamment les gènes suppresseurs de tumeurs. Onze HDAC sont 'ciblables' et douze inhibiteurs sont en développement. Des essais de phase I et II, il peut être retenu une efficacité dans les lymphomes cutanés à cellules T (confirmé ensuite avec une A.M.M. à la clé), les carcinomes épidermoïdes ORL, les mésothéliomes, les lymphomes non hodgkiniens. Le mode d'action reste peu clair : induction d'une différenciation, arrêt du cycle et entrée en apoptose des cellules tumorales sont les principales pistes. Les effets secondaires les plus fréquents sont : nausée, anorexie, hématotoxicité, et modification asymptomatique ECG (allongement du QT). Une nouvelle génération d'HDAC émerge, plus spécifique d'un ou deux HDAC.

### ■ Essai de phase I évaluant la tolérance, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de l'AVE 8062

L'AVE8062 est un exemple d'agents dit 'anti-vasculaires'. Il est cytotoxique via l'inhibition de la polymérisation de la tubulin, sur les cellules endothéliales... mais aussi sur les cellules saines et tumorales. Les résultats préliminaires d'un essai de phase I incluant tous types de tumeurs solides de stade avancés (en majorité cancer colo-rectaux, ovariens, rénaux, sarcomes) montrent que la dose recommandée est de 50 mg/m<sup>2</sup> à raison d'une perfusion de 30 minutes toutes les 3 semaines, avec comme toxicités limitantes l'hypertension artérielle, les douleurs tumorales et/ou abdominales. Dans cette étude, 30% des 83 patients ayant reçu l'AVE8062 toute dose confondue ont vu leur maladie se stabiliser. De nombreux essais (monothérapie, association) sont en cours pour mieux définir la place de cette nouvelle classe. ■

Conflits d'intérêts : aucun



# Traitement préventif et curatif de la maladie veineuse thrombo-embolique chez le patient cancéreux

PHILIPPE GIRARD

Département thoracique - Institut Mutualiste Montsouris, Paris

## résumé

Chez les patients cancéreux, la maladie veineuse thromboembolique est une complication fréquente (environ 2% de l'ensemble des patients cancéreux, jusqu'à 15% des patients atteints de cancer du pancréas) et grave (il s'agit d'un facteur de risque indépendant de décès). Si les grands principes de la prévention et du traitement sont les mêmes que pour les patients non cancéreux, certaines situations cliniques particulières (cathéters à demeure, récurrence de maladie thromboembolique sous traitement anticoagulant, syndrome cave supérieur, thrombopénies, thromboses superficielles, problématique du type et de la durée de traitement) vont nécessiter des réponses spécifiques, souvent adaptées cas par cas. L'hypothèse d'un effet bénéfique des héparines sur l'évolution de la maladie cancéreuse, prometteuse *in vitro* et dans un petit nombre d'études cliniques, est en cours d'évaluation dans des études spécifiques, mais les données actuellement disponibles n'autorisent pas l'utilisation des héparines dans cette indication chez les patients cancéreux.

## mots-clés

Thrombose veineuse,  
Embolie pulmonaire,  
Prévention,  
Traitement,  
Cancer

On attribue à Trousseau la première description explicite de l'association thrombose veineuse et cancer, association qu'il a ultérieurement illustrée par son propre cas : il s'est un jour découvert une « phlegmatia », qui lui a fait diagnostiquer le cancer de l'estomac dont il est mort quelques mois plus tard, en 1867<sup>(1)</sup>. Depuis Trousseau, cette « double association » (la thrombose peut révéler le cancer, et le cancer se complique de thrombose) a été largement décrite et étudiée. Elle touche environ 2% de l'ensemble des patients atteints de cancer<sup>(2)</sup>. Si les mécanismes sont encore en partie obscurs<sup>(3)</sup>, il est établi qu'une maladie thromboembolique (MTE), qu'elle soit révélatrice ou qu'elle complique l'évolution du cancer, est un facteur de mauvais pronostic<sup>(4)</sup>. En termes de tumeurs primitives, si le cancer du pancréas arrive en tête des tumeurs « thrombogènes », avec un risque cumulé de MTE de l'ordre de 15%, le cancer bronchique, en raison de sa fréquence, est le plus grand « pourvoyeur » de MTE, avec environ 15 à 20% de l'ensemble des MTE diagnostiquées chez les patients cancéreux<sup>(2, 4)</sup>.

La MTE est donc une complication fréquente et grave, potentiellement mortelle, du cancer. Sa prévention et son traitement doivent être soigneusement pris en compte dans la prise en charge des patients cancéreux.

Molécules ayant une AMM en France	Doses validées
Héparine (Calciparine®)	5.000 U/12h ou 5.000 U/8h
Enoxaparine (Lovenox®)	40 mg/j
Dalteparine (Fragmine®)	5.000 UI/j
Fondaparinux (Arixtra®)	2,5 mg/j

**Tableau 1 :** Traitement préventif de la maladie veineuse thromboembolique chez le patient cancéreux ou non en milieu médical (affection médicale aiguë nécessitant une hospitalisation et/ou un alitement)

## Les grands principes du traitement préventif

Plusieurs recommandations ont été récemment publiées. Certaines concernent exclusivement les patients cancéreux<sup>(5, 6)</sup>, d'autres sont plus générales, avec quelques particularités pour les patients cancéreux<sup>(7)</sup>.

Globalement, les patients porteurs de cancer relèvent des mêmes indications de traitement préventif que les patients non cancéreux, notamment en milieu médical (**Tableau 1**). Il existe toutefois quelques particularités liées au cancer, en milieu médical et chirurgical :

### ■ prévention des thromboses sur cathéter central et/ou chambre implantable

Cette question a fait l'objet d'une revue récente utilisant la méthodologie des Standards Options Recommandations

(SOR)<sup>(6)</sup>. En résumé, il n'y a pas lieu de proposer une prévention médicamenteuse systématique des thromboses veineuses sur cathéter. La principale mesure préventive recommandée est la mise en « bonne place » de l'extrémité distale du cathéter, à savoir la jonction veine cave supérieure-oreillette droite.

## ■ Prévention prolongée après chirurgie pour cancer

Le cancer est l'un des facteurs pris en compte dans l'évaluation du risque de MTE postopératoire, plaçant en général le patient dans la catégorie « à haut risque »<sup>(7)</sup>. L'efficacité de la prolongation à 30 jours (au lieu de 7 à 10 jours) du traitement médicamenteux préventif par héparine de bas poids moléculaire n'a été démontrée que pour la chirurgie digestive et gynécologique cancérologique, réduisant le risque de MTE symptomatique à 3 mois de 1,4% à 0,3%<sup>(7)</sup>. Cette attitude cependant ne serait pas « coût efficace »<sup>(7)</sup>, et il n'est pas possible de formuler des recommandations pour d'autres chirurgies carcinologiques, thoracique notamment, principalement par absence de données<sup>(6, 7)</sup>. L'indication d'une éventuelle prolongation de traitement dans ces situations est donc laissée à l'appréciation des cliniciens.

## ● ● ● ● ● Les grands principes du traitement curatif

Comme pour le traitement préventif, des recommandations générales<sup>(8)</sup> ou spécifiques aux patients cancéreux<sup>(5, 6)</sup> ont été récemment publiées. Comme pour la prévention, le traitement curatif de la MTE chez le patient porteur de cancer est globalement le même qu'en l'absence de cancer. On rappellera simplement l'importance d'un diagnostic *formel* avant de mettre en route un tel traitement, et l'absence d'indication de surveillance de l'activité

Molécules ayant une AMM en France	Dose initiale (5-10 j), patients cancéreux ou non	Libellé AMM simplifié	Doses administrées au long cours (3 à 6 mois) dans les études cliniques en cancérologie (toutes hors AMM)
Héparine calcique (Calciparine®)	333 U/kg puis 250 U/kg/12h*	TVP et/ou EP	Pas de données publiées
Enoxaparine (Lovenox®)	1 mg/kg/12h	TVP avec ou sans EP	1,5 mg/kg/j ou 1 mg/kg/12h
Dalteparine (Fragmine®)	100 U/kg/12h 200 U/kg/j	TVP	200 U/kg/j 1 <sup>er</sup> mois 150 U/kg/j au delà
Fondaparinux (Arixtra®)	7,5 mg/j**	TVP et/ou EP	Pas de données publiées
Tinzaparine (Innohep®)	175 UI/kg/j	TVP et/ou EP	175 UI /kg/j

Tableau 2 :

Traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique par héparine, héparines de bas poids moléculaire, ou fondaparinux.

TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire.

\*doses de l'étude « FIDO », sans adaptation au TCA(8, 12)

\*\*Doses pour un patient entre 50 et 100 kg. Dose de 5 mg/j si poids <50 kg, 10 mg/j si poids > 100 kg.

anti-facteur X activé, que l'on voit encore trop souvent prescrite chez les patients traités par héparines de bas poids moléculaire...

Les deux principales particularités du traitement curatif chez les patients cancéreux concernent les modalités (molécules utilisées) du traitement au long cours, et la durée du traitement.

## ■ modalités du traitement curatif au long cours

Plusieurs études randomisées ont comparé, après un traitement initial « habituel » par héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou fondaparinux, le relais « classique » par antivitamines K (AVK) avec un INR cible compris entre 2 et 3, et la poursuite des HBPM à raison d'une ou 2 injections par jour (il n'y a pas d'étude publiée à ce jour avec l'héparine non fractionnée ou le fondaparinux à doses curatives au long cours, chez le patient cancéreux ou non) (Tableau 2). Globalement, le risque de récurrence de MTE sous AVK est environ 2 fois plus élevé que sous HBPM (environ 15% et 7% à 6 mois, respectivement), avec une tendance (non significative) en faveur d'une diminution du risque hémorragique sous HBPM. En conséquence, les HBPM au long

cours seront prescrites de préférence aux AVK dans cette situation, même si le traitement « classique » par AVK reste une option s'il est bien toléré et efficace<sup>(5, 6, 8)</sup>. L'utilisation de l'héparine standard sera réservée aux patients ayant une insuffisance rénale sévère (Tableaux 2 et 3).

### L'utilisation des HBPM est :

- contre-indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère (limite définie par Cl créat de l'ordre de 30 mL/min),
- déconseillée à dose préventive dans l'insuffisance rénale sévère, et à dose curative dans l'insuffisance rénale légère à modérée (Cl créat de l'ordre de 30 à 60 mL/min).

### L'utilisation du fondaparinux contre-indiquée si la clairance de la créatinine est :

- inférieure à 20 mL/min pour la forme préventive
- inférieure à 30 mL/min pour la forme curative

Tableau 3 : Insuffisance rénale et héparine de bas poids moléculaire ou fondaparinux : recommandations de l'AFSSAPS ([www.affsaps.sante.fr](http://www.affsaps.sante.fr))

## ■ durée du traitement curatif

Si la MTE (révélatrice ou complication) est bien liée à la tumeur cancéreuse, il paraît logique (et il est recommandé !) de poursuivre le traitement anticoagulant tant que la maladie cancéreuse

n'est pas « guérie », la définition du mot « guérison » variant bien sûr selon les histologies<sup>(5, 6, 8)</sup>.

Toutefois, la durée du traitement sera aussi adaptée à la gravité de la MTE : une embolie pulmonaire (EP) grave peut justifier un traitement « à vie », même en dehors de la maladie cancéreuse, alors qu'une thrombose veineuse profonde (TVP) *distale* (c'est-à-dire limitée aux veines du mollet) associée à un facteur de risque temporaire sans rapport avec le cancer (post-traumatique par exemple) pourra être traitée de façon beaucoup plus courte. Dans tous les cas, l'indication du traitement sera réévaluée régulièrement, cas par cas, en termes de balance entre bénéfice (prévention des récurrences) et risque (hémorragique).

## ● ● ● ● ● Traitement anticoagulant et thrombopénie

Chez les patients cancéreux, la survenue d'une thrombopénie, notamment en cours de chimiothérapie, est un événement fréquent, généralement bénin et temporaire. Toutefois, l'administration concomitante d'un traitement anticoagulant augmente le risque hémorragique.

Les experts semblent s'accorder pour juger que l'augmentation du risque est négligeable jusqu'à 50.000/mm<sup>3</sup><sup>(6)</sup>. En dessous de ce taux, on peut seulement citer les règles appliquées dans l'une des études cliniques ayant servi à l'écriture des recommandations<sup>(9)</sup>, où l'HBPM utilisée était temporairement arrêtée, avec reprise du traitement aux doses antérieures au-dessus de 100.000, et demi-dose entre 50.000 et 100.000/mm<sup>3</sup><sup>(9)</sup>. En cas de traitement par AVK, l'INR cible était abaissé temporairement entre 1,5 et 2,5.

Il s'agit là de propositions pratiques, mais il ne peut pas s'agir de recommandations, et d'autres attitudes peuvent être adoptées cas par cas, en

fonction de la gravité de la MTE et de la profondeur et de la durée de la thrombopénie.

## ● ● ● ● ● Que faire en cas de récidive de TVP ou EP sous traitement anticoagulant ?

La récurrence de la MTE malgré un traitement bien conduit est fréquente chez les patients cancéreux, de l'ordre de 15% à 6 mois sous AVK, contre 7% sous HBPM, et moins de 5% sous AVK chez les patients non cancéreux<sup>(8, 9)</sup>. En pratique cependant, il existe très peu de données sur l'attitude à adopter en cas de récurrence<sup>(10)</sup>. On insistera en tous cas sur le fait que la récurrence doit être prouvée de manière formelle, et que la qualité du traitement préalable doit être évaluée.

En cas de récurrence sous traitement AVK bien adapté, la logique est de passer à un traitement par HBPM.

En cas de récurrence sous HBPM, outre la possibilité de répartir la dose quotidienne en deux injections au lieu d'une, la seule option est une augmentation des doses d'HBPM.

En ce qui concerne l'héparine intraveineuse à la seringue électrique (IVSE) à doses adaptées au TCA ou à l'héparinémie, souvent considérée comme le traitement de référence et le plus « efficace », on rappellera qu'il s'agit certainement du traitement le plus difficile à réaliser en pratique, et surtout, beaucoup d'arguments font penser qu'il est probablement *moins* efficace et *moins sûr* que l'HNF sous cutanée à doses fixes, les HBPM, ou le fondaparinux<sup>(8)</sup>. L'héparine IVSE sera donc réservée aux situations où on a besoin de pouvoir interrompre le traitement rapidement (chirurgie...), en raison de la demi-vie courte de l'héparine non fractionnée.

Enfin, les récurrences prouvées de MTE sous traitement bien conduit peuvent constituer une indication d'interruption

de la veine cave inférieure, dont les indications seront discutées cas par cas<sup>(5, 6, 8)</sup>.

## ● ● ● ● ● Faut-il traiter les thromboses superficielles ?

Les recommandations actuelles, hors cancer, ne proposent pas de traitement anticoagulant à doses curatives pour les thromboses veineuses superficielles (après avoir vérifié par une échographie qu'il n'y a pas de thrombose veineuse profonde associée)<sup>(6)</sup>.

Chez les patients cancéreux en revanche, le risque de récurrence et d'extension vers le réseau profond est élevé, surtout s'il s'agit bien de thromboses superficielles spontanées sur veines saines (il s'agit alors du « syndrome de Trousseau »), et on devra donc envisager un traitement à doses curatives, dont les modalités exactes et la durée seront discutées cas par cas, en l'absence d'étude spécifique permettant des recommandations précises.

## ● ● ● ● ● Anticoagulants pour les syndromes caves ?

Le syndrome cave supérieur (SCS) est une complication fréquente au cours de l'évolution d'un cancer, et la question du traitement anticoagulant est souvent posée. On doit en fait distinguer deux situations cliniques très différentes :

### ■ SCS par compression et/ou envahissement tumoral

Dans ce cas, la part thrombotique est souvent minime, et aucune étude n'a montré l'intérêt d'un traitement anticoagulant à doses curatives. Celui-ci ne sera donc prescrit qu'en cas de

thrombose prouvée associée, au-dessus (amont) et surtout en aval de la sténose cave. L'intérêt d'un traitement à doses préventives en l'absence de thrombose constituée n'a jamais été évalué.

Après pose de stent endocave, là encore, en l'absence d'étude spécifique, aucune recommandation ne peut être faite sur l'intérêt, les modalités et la durée d'un traitement anticoagulant, curatif ou préventif. La logique paraît cependant de proposer un traitement au moins à doses préventives pendant quelques jours ou semaines (pendant que la prothèse « s'endothélialise »...), mais certaines équipes recommandent un traitement à doses curatives pendant un minimum de 3 mois<sup>(11)</sup>.

## ■ SCS par thrombose sur chambre implantable

Les recommandations dans ce cadre sont beaucoup plus claires, et ont fait l'objet de propositions spécifiques dans le cadre des SOR français<sup>(6)</sup>. En résumé, il est recommandé un traitement par HBPM à doses curatives, pendant 6 semaines si le cathéter est retiré, et tant qu'il est en place s'il n'est pas retiré, avec éventuel relais par AVK au-delà de 3 à 6 mois. L'utilisation des thrombolytiques n'est envisagée qu'en cas de mauvaise tolérance clinique, et réalisée en milieu spécialisé en l'absence de contreindication<sup>(5)</sup>.



## Les anticoagulants antitumoraux ?

Plusieurs études cliniques ont fait état d'une augmentation de la survie des patients cancéreux traités par HBPM (même en l'absence de MTE) par rapport à des patients traités par placebo ou AVK ou simples « contrôles », augmentation qui n'est pas expliquée par une réduction de la mortalité par MTE<sup>(6)</sup>. Aucune de ces études cependant n'autorise une recommandation de traitement par HBPM dans le but d'une amélioration de la survie des patients cancéreux.

Les recommandations se limitent donc à « encourager les patients à participer à des essais cliniques évaluant le traitement anticoagulant comme adjuvant du traitement anticancéreux standard »<sup>(6)</sup>. Une étude de ce type est actuellement en cours en France, dans les cancers pulmonaires non à petites cellules opérés de stade I à IIIA non N2, l'étude TILT (Tinzaparine In Lung Tumors, <http://clinicaltrials.gov>, contact : [guy.meyer@hgp.aphp.fr](mailto:guy.meyer@hgp.aphp.fr)), dont le critère principal d'évaluation est la mortalité à 3 ans.

On signalera que l'étude INPACT (<http://clinicaltrials.gov>), dans laquelle étaient inclus des patients porteurs de cancers prostatiques (n=197), pancréatiques (n=135) et bronchiques non à petites cellules (n= 170), dont les résultats préliminaires ont été présentés en Juillet 2009, ne montrerait pas d'effet

bénéfique de la molécule utilisée (nadroparine) avec le schéma utilisé, mais il s'agissait de patients en stade localement avancé ou métastatique (Buller, ISTH 2009).



## Conclusions

La MTE est un événement clinique fréquent et grave chez les patients porteurs de cancer. Sa prévention et son traitement obéissent globalement aux mêmes règles que celles élaborées pour les patients non cancéreux, avec quelques spécificités notamment en termes de durée de traitement. Le respect de ces règles doit améliorer la morbidité et mortalité de la MTE chez ces patients, et pourrait avoir par ce biais une amélioration de leur qualité de vie. En revanche, l'activité antitumorale des anticoagulants, HBPM notamment, prometteuse *in vitro* et dans quelques études cliniques, reste incertaine, et doit faire l'objet d'essais cliniques spécifiques afin de déterminer leur place éventuelle en routine clinique. ■

**Addendum :** l'AFSSAPS va publier prochainement (dernier trimestre 2009) de nouvelles « recommandations de bonne pratique » sur la « prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine ». Ces recommandations seront disponibles sur le site de l'AFSSAPS ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

Conflits d'intérêts en 2008-2009 : participation rémunérée en tant qu'orateur à des symposia, et membre de comités scientifiques et comités d'événements critiques dans des études cliniques (Glaxo Smith Kline et Leo Pharma).

## RÉFÉRENCES

1. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost*. 2003 Dec;1(12):2463-5.
2. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 27;166(4):458-64.
3. Buller HR, van Doormaal FF, van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:246-54.
4. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000 Dec 21;343(25):1846-50.
5. Standards, Options: Recommendations. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. <http://www.sor-cancer.fr/index.php?tg=fileman&idx=get&inl=1&id=2&gr=Y&path=Soins+de+support%2Fmaladie+thromboembolique&file=RPC+Thrombosepdf>. 2008.
6. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American society of clinical oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5490-505.
7. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
9. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146-53.
10. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2009 May;7(5):760-5.
11. Urruticoechea A, Mesia R, Dominguez J, Falo C, Escalante E, Montes A, et al. Treatment of malignant superior vena cava syndrome by endovascular stent insertion. Experience on 52 patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004 Feb;43(2):209-14.
12. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2006 Aug 23;296(8):935-42.



# Peut-on encore prescrire de l'EPO en cancérologie ?

*DIDIER MAYEUR, DAVID BILLARD,  
CHRISTINE ABRAHAM, JEAN-FRANÇOIS GEAY*

*Service d'Hématologie-Oncologie, Centre Hospitalier de Versailles,  
78 157 Le Chesnay Cedex*

L'anémie est un phénomène fréquent en cancérologie ; elle nécessite un diagnostic étiologique précis avant la mise en route d'un traitement adapté. Depuis plusieurs années, l'érythropoïétine est utilisée en routine en traitement de l'anémie chimio-induite. De nombreux essais ont en effet montré que l'érythropoïétine (EPO) permet de limiter le recours aux transfusions et d'améliorer la qualité de vie des patients. Cependant quelques essais plus récents ont mis en évidence un possible effet délétère de l'EPO sur la survie globale des patients. Ces études, souvent conduites hors AMM ou potentiellement très critiquables sur certains points, ont amené à la réalisation de méta analyses récemment réactualisées ou publiées. Nous ferons le point sur ces publications avant de revoir également les risques associés aux transfusions sanguines.

## ● ● ● ● ● L'EPO

Une méta analyse canadienne, publiée en 2009 <sup>(1)</sup>, est basée sur 52 essais publiés éligibles, comparant utilisation ou non d'EPO: 42 (pour 7356 patients)

### mots-clés

EPO  
Cancer  
Chimiothérapie  
Méta analyse  
Transfusion  
Survie

concernent l'EPO  $\alpha$  ou  $\beta$ , 10 (4650 patients) la darbepoïétine. 4 essais concernent des patients anémiques bénéficiant d'une chirurgie et d'un traitement péri opératoire par EPO. La durée moyenne de traitement par EPO est de 12 semaines et la durée médiane de suivi est de 12 mois (1 à 37). L'âge médian des malades est de 62 ans. 30 essais concernent des patients atteints de cancer, 11 des patients atteints de cancer et de maladies hématologiques, 10 que des maladies hématologiques et 1 des syndromes myélodysplasiques. 7 essais concernent des malades ne recevant pas de chimiothérapie. Cette méta analyse montre une mortalité significativement plus élevée dans le groupe EPO que dans le groupe contrôle, avec un risque relatif (RR) de 1,15 et un intervalle de confiance à 95% (IC) de 1,03 à 1,29. Ce surcroît de mortalité est retrouvé quand l'analyse est stratifiée par type d'EPO, par type de cancer, restreinte aux études avec une hémoglobine cible de 12g/dl ou moins, restreinte aux essais d'une durée supérieure à 12 semaines ou lorsque les essais de traitement péri opératoire étaient exclus. Ce surcroît de mortalité persiste quand les autres variables décrites pouvant influencer le résultat sont prises en compte. Les essais analysant la qualité de vie montrent une amélioration significative de cette dernière sous traitement par EPO, quelle que soit l'échelle de mesure utilisée. L'EPO

permet de diminuer significativement le recours aux transfusions : RR= 0,64 ; IC de 0,56 à 0,73). Deux essais (247 patients) rapportent la réponse au traitement antitumoral, sans montrer de différence significative. L'EPO est associée à une augmentation significative d'effets secondaires (RR= 1,16 ; IC de 1,08 à 1,25) et en particulier de risque d'événements cardiovasculaires (RR= 1,12 mais IC de 0,83 à 1,5) ou d'HTA (RR= 1,41 mais IC de 0,94 à 2,12) ainsi que d'événements thromboemboliques (RR= 1,69 ; IC de 1,27 à 2,24).

Une deuxième méta analyse est publiée en 2009 <sup>(2)</sup>. Elle inclut 53 essais randomisés EPO versus contrôle chez des patients cancéreux traités ou non par chimiothérapie. Cette analyse est conduite sur **données individuelles** d'un total de 13 933 patients. 72% des malades sont traités par chimiothérapie, 6% par radiothérapie, 9% par radiochimiothérapie ; 9% des malades ne reçoivent aucune de ces thérapeutiques anticancéreuses. Deux essais complémentaires voient moins de 70% des malades inclus recevoir une chimiothérapie. Le taux moyen d'hémoglobine atteint après 4 mois de traitement par EPO est d'au moins 15 g/dl dans deux études et 14 g/dl dans quatre essais. Le RR de mortalité est de 1,17 dans le bras EPO (IC de 1,06 à 1,3,  $p=0,003$ ) ; il est de 1,10 pour les malades sous



chimiothérapie et EPO (IC de 0,98 à 1,24,  $p=0,12$ ). En termes de survie globale, le HR est de 1,06 (IC de 1 à 1,12,  $p=0,046$ ) et, pour les patients sous chimiothérapie, il est de 1,04 (IC de 0,97 à 1,11,  $p=0,263$ ). Curieusement, l'EPO semble particulièrement délétère chez les patients ayant, en début de traitement, un hémocrite particulièrement bas ( $< 23,5\%$ ) mais ne semble pas augmenter la mortalité chez les patients présentant des phénomènes thrombo-emboliques.

Une troisième publication, également réalisée sur **données individuelles**, ne concerne que les patients sous darbepoïétine ou placebo et traités par chimiothérapie, pour un total de 2 122 malades<sup>(3)</sup>.

Un des essais inclus, concernant des lymphoproliférations, retrouve une moins bonne survie dans le groupe EPO ( $RR=1,36$  ; IC de 1,02 à 1,82). Les courbes de survie globale, survie sans progression et progression de la maladie se superposent avec les RR (et IC respectifs) suivant : 0,97 (0,85 à 1,1), 0,93 (0,84 à 1,04) et 0,92 (0,82 à 1,03). L'EPO est associée à plus d'événements cardiovasculaires/ thrombo-emboliques ( $RR=1,26$ , IC de 1,00 à 1,59) avec plus particulièrement une augmentation du risque thromboembolique ( $RR=1,57$ , IC de 1,10 à 2,26). Il faut aussi noter dans cette étude que les transfusions sont, que le malade soit sous darbepoïétine ou transfusion, significativement associées à un plus grand risque de décès ou de progression de la maladie !

Enfin, une méta analyse concerne les données individuelles de 2 301 patients inclus dans 12 essais randomisés comparant epoïétine  $\beta$  versus placebo ou traitement standard<sup>(4)</sup>. Cette publication ne met pas en évidence de différence statistiquement significative en terme de survie globale :  $RR=1,13$ , IC de 0,87 à 1,46. Il en est de même pour l'analyse du sous-groupe des 1426 malades ayant à l'inclusion une Hb  $\leq 11$ g/dl, donc traités conformément aux

recommandations de l'EORTC. Une analyse poolée des 4 essais avec suivi à long terme est instructive :  $RR=1,13$ , IC de 0,98 à 1,31,  $p=0,082$  et, pour les patients avec une Hb initiale  $\leq 11$ g/dl,  $RR=1,03$  avec IC de 0,85 à 1,25,  $p=0,75$ . Le risque de progression de la maladie est similaire dans les deux bras :  $RR=0,85$ , IC de 0,72 de 1,01 et plus faible sous EPO pour les patients avec une Hb initiale  $\leq 11$ g/dl,  $RR=0,80$  avec IC de 0,65 à 0,99,  $p=0,041$ . Le taux d'événements thrombo-emboliques est significativement plus élevé sous EPO :  $RR=1,62$ , IC de 1,13 à 2,31,  $p=0,008$ , mais le taux de mortalité induit par ces accidents est le même dans les deux bras.



## La transfusion

Il n'est pas question ici de remettre en cause la qualité des soins et produits utilisés lors des transfusions de globules rouges. Nous souhaitons simplement rappeler que la transfusion n'est jamais un acte thérapeutique anodin. Ainsi le rapport d'activité 2007 de l'Établissement Français du Sang est une source de données intéressantes<sup>(5)</sup> : 7 573 effets indésirables receveurs (EIR) ont été notifiés en 2007, dont 3 703 (soit 48,9 %) avec une forte imputabilité transfusionnelle. Ces effets indésirables concernent l'ensemble de la population transfusée en France et pas seulement des patients atteints de tumeurs malignes. 1 949 EIR immédiats (hors grade 0) ont été déclarés. 99,5% des EIR retardés correspondent à des découvertes d'apparition d'anticorps anti-érythrocytaires. Trois séroconversions virales post-transfusionnelles chez des receveurs ont été déclarées pour le VHC : 2 liées à des transfusions anciennes (1984 et 1987) et 1 chez un patient transfusé hors de France en 2007 ainsi qu'une séroconversion VHB chez un receveur transfusé en 2006 et découverte en 2007.

Des effets indésirables plus rares ont aussi été observés : 1 hémossidrose, 1 purpura post-transfusionnel, 1 hémolyse chez un polytransfusé et 1 inefficacité transfusionnelle plaquettaire d'origine non immunologique. Un décès par paludisme transfusionnel a été déploré. Toutes les infections bactériennes transmises par transfusion l'ont été après transfusions de plaquettes. En 2007, 9 EIR par incompatibilité ABO d'imputabilité forte ont été recensés. Enfin, 54 TRALI (Syndrome de détresse respiratoire aiguë Transfusionnel) ont été déclarés.

Il est à noter aussi des incompatibilités secondaires à des anticorps irréguliers : environ trente cas de ce type ont été colligés en 2004 en France, sur 1,9 millions d'unités de concentrés de globules rouges distribuées, à l'origine de 2 décès<sup>(6)</sup>. Les réactions allergiques transfusionnelles représentent quand à elles 26% des incidents transfusionnels déclarés en 2004<sup>(6)</sup>. Les œdèmes aigus du poumon (OAP) sont la première cause de décès transfusionnel de 2000 à 2004, avec une moyenne de 4 morts par an. En 2005, il y a eu 204 incidents déclarés de type OAP<sup>(6)</sup>. Ce chiffre est probablement sous-estimé par sous déclaration de cet effet secondaire de la part des équipes médicales dont beaucoup prescrivent du furosémide de manière préventive chez le sujet à risque cardiaque ou dès que la tension artérielle augmente lors de la transfusion, sans penser ou avoir le temps de déclarer cet incident.

L'effet des transfusions sur l'incidence des thromboses et de la mortalité n'a pas été étudié de manière rigoureuse chez le patient atteint de cancer. Aussi, une équipe a repris les données de sortie de patients atteints de cancer hospitalisés entre 1995 et 2003 dans 60 centres universitaires américains<sup>(7)</sup>. Cela représente une population totale de 504 208 malades dont 14,7% ont été transfusés en globules rouges et/ou en plaquettes. 4 234 (7,2%) patients transfusés seulement en concentrés de globules rouges (CGR) ont présenté un

événement thromboembolique, ce qui est significativement supérieur ( $p<0,001$ ) aux 3,7% survenant chez les patients cancéreux non transfusés. Il en est de même pour les thromboses artérielles : 5,2% *versus* 3% ( $p<0,001$ ). En analyse multivariée, la transfusion de culots érythrocytaires reste significativement associée à une augmentation du risque d'évènement thromboembolique veineux (RR= 1,60 ; IC de 1,53 à 1,67 ;  $p<0,001$ ) ou artériel (RR= 1,53 ; IC de 1,46 à 1,61 ;  $p<0,001$ ). Enfin, la transfusion de globules rouges est significativement associée, en analyse multivariée, à une augmentation du risque de décès lors de l'hospitalisation : RR= 1,34 ; IC de 1,29 à 1,38 ;  $p<0,001$ .

## Discussion

La prescription d'EPO en cancérologie a largement été remise en cause par certaines autorités sur la base de ces méta analyses : il est clair que le poids économique de ces prescriptions n'y est certainement pas étranger ! Pourtant, nous restons encore étonné devant le caractère nous semble-t-il très partial de leurs conclusions. En effet, la lecture attentive de ces publications permet de relever certains points factuels :

- La méta analyse canadienne <sup>(1)</sup> est la seule à retrouver une diminution significative de la survie globale lors de traitements par EPO mais elle a la faiblesse de ne pas être conduite à partir des données individuelles des malades.
- Bien que Bohlius et coll. <sup>(2)</sup> écrivent dans leur discussion que l'EPO augmente de 10% la mortalité chez les patients sous chimiothérapie, les chiffres qu'ils publient dans cette catégorie de patients ne semblent pas être significatifs : IC de 0,98 à 1,24,  $p=0,12$  !!!
- Les deux autres méta analyses, qui ne concernent respectivement que la

<i>Patient présentant une anémie chimioinduite</i>	EPO	TRANSFUSION
EFFET DÉLÉTÈRE SUR LA SURVIE GLOBALE	Non (sauf (1) mais pas sur données individuelles)	Possible
ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES AUGMENTÉS	Oui	Oui
ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES AUGMENTÉS	Oui	Oui
AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES SÉVÈRES POSSIBLES	Non	Oui
MOBILISATION LOGISTIQUE LOURDE	Non	Oui

Tableau 1

darbepoïétine ou l'époïétine  $\beta$ , ne retrouvent pas d'effet significativement délétère sur la survie.

- Le taux d'effets secondaires, en particulier thrombo-emboliques, est significativement augmenté sous EPO.
- L'EPO améliore significativement la qualité de vie et permet de diminuer le recours aux transfusions.
- L'une des méta analyses <sup>(3)</sup> montre que la transfusion, que le patient soit traité par EPO ou pas, est significativement associée à une augmentation du risque de progression de la maladie et de décès !
- L'une des méta analyses <sup>(4)</sup> retrouve même un risque plus faible de progression de la maladie quand les recommandations de l'EORTC sont respectées !

En dehors de possibles considérations financières sous-jacentes, nous avons beaucoup de difficultés à comprendre les décisions des autorités nord-américaines ou européennes concernant les EPO car ces méta analyses ne montrent donc pas formellement d'augmentation du taux de mortalité chez les malades recevant une chimiothérapie. En outre, ces autorités font une impasse totale sur l'autre

alternative au traitement de l'anémie : la transfusion. Pourtant, cette modalité de prise en charge est, comme nous l'avons rappelé, non dénuée de risques, à la fois, comme allégué pour l'EPO, en terme de diminution de la survie des patients ou d'événements thrombo-emboliques, mais aussi en risque d'incompatibilité transfusionnelle, de transmission d'agents infectieux, de réactions allergiques, d'insuffisance cardiaque, de détresse respiratoire,... Il manque cependant, pour certains effets secondaires, des données spécifiques concernant la transfusion chez le patient cancéreux ; l'étude nord-américaine <sup>(7)</sup> quand à elle, si elle donne des idées, présente des limitations méthodologiques ne permettant pas de tirer des conclusions définitives. Enfin, il convient de ne pas oublier les difficultés « logistiques » inhérentes aux transfusions : raréfaction progressive du produit, manque de personnel paramédical pour effectuer les transfusions, manque de place en hôpital de jour ou en hospitalisation traditionnelle pour effectuer les transfusions, très faible nombre de sites de l'Établissement Français du Sang disposant d'un centre de santé permettant la transfusion en ambulatoire,...

## Conclusion

Il n'y a pas d'argument suffisant à l'heure actuelle pour ne plus utiliser les EPO chez les patients sous chimiothérapie : les méta analyses sont contradictoires et celles faites sur données individuelles ne retrouvent pas d'effet délétère en terme de survie chez le patient traité par chimiothérapie, en particulier si l'on respecte les recommandations de l'EORTC. En revanche, si le patient ne reçoit pas de chimiothérapie, nous ne pouvons pas recommander l'emploi des EPO en traitement d'une anémie. Les transfusions de CGR ne sont pas anodines et peuvent aussi présenter

des effets délétères, à la fois en termes de survie globale et d'effets indésirables. Les polémiques actuelles mettent en évidence la nécessité de relancer correctement la recherche, à la fois fondamentale et clinique, sur les EPO et les transfusions de CGR. Mais les moyens financiers et la volonté de réaliser ces recherches existent-ils vraiment ? ■

### Conflits d'intérêts :

Dr Mayeur : membre du board EPO de Roche France ; membre des boards « douleur » et « soins de support » de Janssen-Cilag France ; orateur occasionnel pour les laboratoires Amgen, Janssen-Cilag  
Dr Billard : aucun  
Dr Geay : aucun

## RÉFÉRENCES

- (1) : Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T et coll. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*, 2009, 180:E62-71.
- (2) : Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et coll. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2009, 373:1532-1542.
- (3) : Ludwig H, Crawford J, Österborg A et coll. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 2838-2847.
- (4) : Aapro M, Scherhag A, Burger HU. Effect of treatment with epoetin-β on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer*, 2008, 99:14-22.
- (5) : [http://www.dondusang.net/content/medias/media182\\_WkysyAQauHEVvYR.pdf?finalFileName=Rapport\\_dactivite\\_2007.pdf](http://www.dondusang.net/content/medias/media182_WkysyAQauHEVvYR.pdf?finalFileName=Rapport_dactivite_2007.pdf)
- (6) : Nguyen L, Ozier Y. Risques transfusionnels. *Réanimation*, 2008, 17: 326-338.
- (7) : Khorama AA, Francis CW, Blumberg N et coll. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*, 2008, 168:2377-2381.

## RENCONTRES...

### Nplate® (romiplostim) de Amgen : 1<sup>er</sup> facteur de croissance plaquettaire

**Nplate® (romiplostim)** est aujourd'hui disponible en France pour le traitement des adultes splénectomisés souffrant de purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). Nplate® peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

Nplate® bénéficie du statut de **médicament orphelin** depuis le 27 mai 2005 et a obtenu une AMM dans l'Union Européenne le 4 février 2009.

Ce premier facteur de croissance plaquettaire ouvre la voie en France à une nouvelle approche du traitement d'une maladie auto-immune rare et chronique. Nplate® (romiplostim) est un « peptibody » qui se lie au récepteur de la thrombopoïétine (r-TPO) et stimule la production des plaquettes par la moelle osseuse. L'efficacité et la tolérance de Nplate® (injection hebdomadaire de romiplostim) a été analysée chez des patients splénectomisés et non splénectomisés, au cours de deux études internationales parallèles de phase III multicentriques, randomisées, réalisées en double-aveugle sur une période de 6 mois et contrôlées versus placebo. Dans les deux études, **un taux de réponse plaquettaire globale de 83%** a été obtenu sur l'ensemble des patients traités par romiplostim. En utilisant des critères de jugement stricts, une réponse soutenue dans le temps a été observée chez 49% des patients atteints de PTI chronique sévère. Par ailleurs, la plupart des patients recevant un traitement concomitant ont pu arrêter ou réduire ces traitements (corticoïdes, azathioprine, danazol) et n'ont pas eu besoin de recourir à des traitements d'urgence.

A la fin des études de phase 3, près de 90% des patients ont choisi de participer ensuite à l'étude d'extension évaluant **la tolérance et l'efficacité à long terme** (durée moyenne du traitement 69 semaines ; durée maximale 3 ans). Les principaux résultats de cette étude d'extension confirment ainsi que le traitement à long terme du PTI par romiplostim **permet d'augmenter et de maintenir le taux plaquettaire chez la plupart des patients**. La réponse plaquettaire, définie par un taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/l$  et un doublement du taux de base, a été obtenue chez 87% des patients.

Les céphalées sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec une incidence de 1/10.

Dans les essais cliniques, la réapparition de la thrombopénie et de saignements après l'arrêt du traitement et une augmentation de réticuline dans la moelle osseuse ont parfois été observées au cours du traitement par Nplate®. Des complications thrombotiques/thromboemboliques et la progression d'une hémopathie maligne sous-jacente ou d'un Syndrome Myélodysplasique (SMD) sont des risques potentiels associés au traitement par romiplostim.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité avec le développement d'anticorps neutralisant l'activité de Nplate®.

*D'après une conférence de presse de Amgen*

## Temodal®, une nouvelle présentation, deux nouveaux dosages

Présents depuis 10 ans en cancérologie, les Laboratoires Schering-Plough, ont lancé, le 5 octobre dernier, une **nouvelle présentation de Temodal® et deux nouveaux dosages** pour une simplification et une meilleure adaptation du traitement.

Temodal® (temozolomide) est indiqué dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs cérébrales :

- Glioblastome, nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie chez l'adulte
- Gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard chez l'adulte et l'enfant de 3 ans et plus.

• **Une nouvelle présentation** en un conditionnement unitaire de Temodal® : une gélule par sachet pour une meilleure protection, praticité et précision.

• **Deux nouveaux dosages** : Temodal® 140 mg et Temodal® 180 mg afin de limiter le nombre de gélules par prise.

*D'après un communiqué de presse de Schering Plough*

## Maintien du bénéfice de survie dans le suivi à long terme de IES avec AROMASINE® (exemestane, Pfizer)

Les données à long terme de l'**Intergroup Exemestane Study (IES)** (Pfizer), une étude randomisée, en double aveugle, multinationale chez 4724 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, ont montré que les femmes ayant reçu **Aromasine® (exemestane)** après deux à trois ans de tamoxifène ont connu une réduction significative (18%) du risque de survie sans maladie (HR = 0,82; 95% CI: 0.73-0.92, p = 0,0009), comparativement aux femmes qui ont continué à prendre le tamoxifène pendant cinq ans. En outre, le bras de patientes ayant reçu la séquence tamoxifène puis Aromasine® a montré une amélioration significative de la survie globale dans la population ER+/inconnu, avec une réduction de 14% du risque de décès (HR = 0,86; 95% CI: 0.75-0.99, p = 0,04). Ces résultats démontrent que les bénéfices du traitement sont maintenus à long terme.

De plus, il n'a pas été rapporté d'événement indésirable non attendu par rapport aux analyses précédentes, cette étude a confirmé la bonne tolérance générale d'Aromasine®, avec absence de toxicité ischémique, de plus le taux de fractures entre les 2 groupes n'est pas significativement différent sur la période post-traitement.

*D'après un communiqué de presse de Pfizer*

## Pfizer lance un essai de phase 3 évaluant un nouvel inhibiteur d'Alk dans le cancer bronchique non à petites cellules chez des patients avec mutation génétique spécifique

Pfizer lance actuellement une phase III randomisée, évaluant son **nouvel agent inhibiteur de c-Met et d'ALK, le PF-02341066**, comparé à la chimiothérapie standard chez 318 patients atteints de **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** porteurs du gène de fusion ALK (anaplastic lymphoma kinases) et qui ont progressé après traitement préalable avec une chimiothérapie à base de platine. Le PF-02341066 est une petite molécule sélective inhibant le facteur de croissance de la transition épithéliale mésenchymateuse (c-Met ou facteur de croissance des hépatocytes) et la tyrosine kinases Alk, impliqués dans la progression de plusieurs cancers, y compris les CBNPC. Un sous-ensemble de patients atteints de NSCLC (3-7% de l'ensemble des patients et 10-20% des patients atteints d'adénocarcinome ou sans antécédents de tabagisme) a été identifié et dont les tumeurs portent une mutation unique dans laquelle la protéine échinoderme associée aux microtubules (EML4) est fusionnée au gène ALK, également connu comme la translocation EML4-ALK.

*Cette molécule avait également fait l'objet d'une étude de phase I présentée à l'ASCO avec des résultats très prometteurs.*

*D'après un communiqué de presse de Pfizer*

## Nexavar et cancer du sein avancé

**Nexavar®** en association avec une chimiothérapie **prolonge la survie sans progression chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé.**

L'étude de phase II de **Bayer Schering Pharma** et Onyx a évalué Nexavar® (sorafénib) en association avec la capécitabine chez 229 patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif. Les résultats de l'étude montrent que la médiane de survie sans progression a été prolongée chez les patientes traitées par l'association Nexavar et capécitabine *versus* les patientes recevant capécitabine et placebo. Ces résultats ont été statistiquement significatifs (p = 0,0006). Dans cette étude, la tolérance de l'association a été conforme aux attentes et aucune toxicité nouvelle ou inattendue n'est apparue. L'analyse complète des données devrait être présentée lors d'un prochain congrès scientifique.

*D'après un communiqué de presse de Bayer Schering Pharma*

## MabThera indiqué en Europe dans la LLC en rechute ou réfractaire

**Roche** a annoncé que la commission européenne avait approuvé l'utilisation du **MabThera** (rituximab) en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de **leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaires.**

Cette nouvelle indication se fonde sur les résultats de l'étude REACH ; les patients avec une LLC en rechute ou réfractaire ayant reçu MabThera en association avec une chimiothérapie (fludarabine et cyclophosphamide) vivaient dix mois de plus sans progression de la maladie que les patients sous chimiothérapie seule (médianes de 30,6 mois contre 20,6 mois, p=0,0002).

C'est un nouveau succès pour cet anticorps monoclonal, déjà largement utilisé dans le traitement de première ligne de la LLC (en association avec la chimiothérapie), dans le traitement de divers lymphomes à cellules B, ainsi que dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit ici de la 6<sup>ème</sup> extension d'indication pour MabThera® en hématologie depuis la première homologation en Europe en 1998.

*D'après un communiqué de presse de Roche*