

Réflexions

en Médecine Oncologique

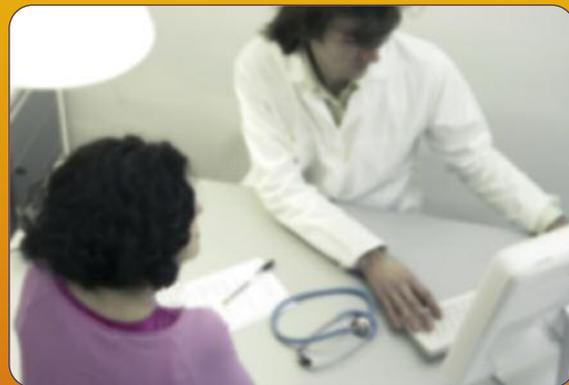
42

octobre
2010
Tome 7

- Clinique**
Manifestations cutanées
des inhibiteurs du récepteur
à l'EGF et prise en charge
- Urgences**
La pneumatose kystique intestinale :
une complication rare des anti VEGFs
- Gestion des symptômes**
Savoir prescrire...
les médicaments des accès
douloureux paroxystiques du cancer
- Imagerie**
L'échographie de contraste
avec quantification.
Intérêt pour l'évaluation des
traitements anti-angiogéniques
- Fiche pratique**
Savoir prescrire...la trabectédine
(YONDELIS®)

Dossier

Mélanomes malins



Coordination scientifique :
Caroline Robert

ISSN : 1767-655X



JBH
santé

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

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

COMITÉ DE LECTURE

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

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 4^{ème} trimestre 2010

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

DOSSIER

MÉLANOMES MALINS

- 4 Mélanomes cutanés ————— Gorana Tomasic
8 Traitement du mélanome - les espoirs ——— Christine Mateus et Caroline Robert

CLINIQUE

- 15 Manifestations cutanées des inhibiteurs du récepteur
à l'EGF et prise en charge ————— Nathalie Franck

URGENCES

- 18 La pneumatose kystique intestinale :
une complication rare des anti VEGFs ————— R. Coriat, O. Mir, S. Ropert

GESTION DES SYMPTÔMES

- 21 Savoir prescrire... les médicaments des accès douloureux paroxystiques
du cancer ————— Vincent Montheil, François Goldwasser

IMAGERIE

- 24 L'échographie de contraste avec quantification :
Intérêt pour l'évaluation des traitements anti-angiogéniques — Nathalie Lassau

FICHE PRATIQUE

- 27 Savoir prescrire...la trabectédine
(YONDELIS®) ————— F. Goldwasser, Th. de la Motte Rouge, O. Mir, J-Ph. Spano

CONGRÈS

- 32 De retour de l'European Haematology Association (EHA) :
la deuxième génération en première ligne ! ————— Etienne Lengline

13 ABONNEMENT

26,31,33 RENCONTRES...

33,34 VIE PROFESSIONNELLE

COMITÉ DE RÉDACTION

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

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

Mélanomes cutanés

GORANA TOMASIC

Département Médecine. Institut Gustave Roussy, Villejuif

Introduction

Le mélanome cutané peut se développer sur un naevus préexistant, congénital ou acquis ou encore « de novo » sur peau saine. Son développement peut se faire en un ou en deux temps. Le développement en un temps est considéré comme un événement synchrone de la phase horizontale intra-épidermique et verticale invasive dermique (ex. NM). Le développement en deux temps est caractérisé par une phase horizontale intra-épidermique (*in situ*) initiale suivie d'une phase verticale invasive, dermique (ex. SMM, LMM et ALM).

Histogenèse

Malgré les progrès concernant l'identification d'altérations génétiques et épigénétiques observées dans les mélanomes sporadiques, leur histogenèse n'est pas encore complètement élucidée. Le modèle suggéré est celui d'une expansion clonale initiale, sans sénescence, et d'une réduction de l'apoptose.

Classification histopathologique des mélanomes

Elle est basée sur la classification proposée il y a une quarantaine d'années. Elle décrit l'aspect de la lésion, la présence ou l'absence d'une composante intra-épidermique et le contexte clinique (par exemple : lésion survenant en peau sénile, ensoleillée).

On reconnaît 4 sous-types principaux :

- **SMM** : (superficial spreading melanoma) comporte une composante intra-épidermique latérale pagétoïde et en thèque, distribuée sur toute la hauteur de l'épiderme.
- **LMM** : (lentigo maligna melanoma) comporte une composante intra-épidermique lentigineuse caractérisée par une prolifé-

ration de cellules tumorales isolées, localisées au niveau de la couche basale de l'épiderme. Ce sous-type histologique est observé en peau sénile.

- **ALM** : (acral lentiginous melanoma) caractérisé aussi par une composante intra-épidermique latérale lentigineuse mais dans un contexte de peau glabre.
- **NM** : (nodular melanoma) La composante intra-épidermique latérale est absente. Des mélanocytes tumoraux peuvent être observés au niveau intra-épidermique mais ils sont situés au-dessus de la composante invasive prédominante.
- **Mélanome non classable** : il existe en effet des cas où il n'est pas possible de proposer une dénomination plus précise.

Il existe des formes particulières sur le plan histopathologique et/ou clinique. Citons pour exemple les formes suivantes de mélanome : desmoplastique, naevoïde, angiotropique.

Il existe aussi des formes d'interprétation histopathologique difficile (exemples : tumeur de Spitz atypique, naevus bleu atypique) dans lesquelles il existe une variabilité inter-observateur significative. Ces lésions sont souvent classées par défaut dans la catégorie suivante : prolifération mélanocytaire à potentiel biologique indéterminé (melanocytic tumors of uncertain malignant potential ou MELTUMP).

Compte rendu histopathologique

L'examen anatomopathologique d'une tumeur mélanocytaire primitive cutanée de stade localisé (sans métastase) doit comporter des données nécessaires à la prise en charge thérapeutique et à l'évaluation du pronostic du patient correspondant.

S'il s'agit d'un mélanome *in situ* (intra-épidermique), il est important de préciser s'il existe une régression sous la tumeur et si les limites d'exérèse sont saines. La régression se

caractérisé par une disparition des mélanocytes tumoraux en l'absence de traitement. Cette disparition peut être observée au niveau de l'épiderme ou du derme, elle peut être focale ou totale. En cas de régression, l'épaisseur réelle de la lésion est, en effet, sous-estimée.

S'il s'agit d'un mélanome avec invasion dermique les données nécessaires à la prise en charge thérapeutique et à l'évaluation du pronostic sont :

- l'épaisseur maximale (Breslow),
- l'ulcération,
- l'index mitotique (nombre de mitose/mm²), iv : la présence ou non d'une régression et v : la qualité d'exérèse. L'épaisseur tumorale (indice de Breslow) permet de sous classer les mélanomes invasifs en quatre catégories (T du TNM) : inférieure à 1 mm (T1), entre 1 et 2 mm (T2), de 2,01 à 4 mm (T3) et supérieure à 4 mm (T4). Les difficultés majeures pour évaluer correctement l'épaisseur tumorale peuvent être liées à la présence d'une régression sous tumorale, d'une composante naevique versus un mélanome naevoïde, d'une composante desmoplastique du mélanome versus une réaction cicatricielle riche en fibroblastes. A cette évaluation de l'épaisseur, l'existence ou non d'une ulcération complète l'évaluation du stade TNM en le faisant ou non surclasser (article n° 4). Des problèmes d'interprétation concernant la présence d'une ulcération peuvent toutefois se poser, notamment en cas de biopsie récente ou de traumatisme associé. Le troisième critère essentiel est l'index mitotique (nombre de mitoses par mm²). La présence de plus d'1 mitose/mm² dénote un mélanome à majeur risque métastatique.

Les autres critères signalés dans un compte-rendu anatomo-pathologique sont ceux du niveau d'invasion (selon Clark et Mihm), de la présence de lymphocytes intra-tumoraux (TIL), du type cellulaire tumoral (fusiforme, épithélioïde, ...) et de l'éventuelle présence d'un naevus préexistant.

C'est souligner l'importance de la biopsie initiale qui doit nécessairement être une biopsie exérèse.

Le ganglion sentinelle

Il correspond au premier ganglion lymphatique assurant le drainage de la tumeur. Dans 85 % des cas il s'agit d'un seul ganglion. Le risque de retrouver un ganglion sentinelle positif infra-clinique est corrélé à l'épaisseur du mélanome.

Les indications pour la réalisation du ganglion sentinelle dépendent du protocole : il est envisageable dans les

mélanomes de plus d'1 mm d'épaisseur (T1-T4b N0 M0) ou avec ulcération, nombreuses mitoses, niveau 4 et 5 de Clark et dans certaines tumeurs mélanocytaires de potentiel biologique indéterminé, chez les enfants et adolescents.

Le ganglion lymphatique doit être coupé en deux ou en trois (selon son épaisseur) le long de son grand axe. De multiples sections doivent être effectuées pour une coloration standard (HES) et une étude immunohistochimique (PS100, MART1 ou HMB45).

Le nombre de sections colorées et l'épaisseur entre les sections examinées sont encore en discussion. La procédure du groupe mélanome de l'EORTC a fait très récemment l'objet d'une description très détaillée (article n°5).

Les difficultés du diagnostic dans l'interprétation du ganglion sentinelle sont liées à une éventuelle présence d'inclusions naeviques (à différencier d'une métastase), d'éventuelles réactions macrophagiques (régression possible) et de cellules dendritiques PS100 positives (risque de faux positif).

La définition actuelle des micro-métastases ne repose toujours pas sur des critères de taille. ■

Points à retenir

- > L'exérèse de la lésion doit être totale et complète avec une marge de 1 à 2 mm (la biopsie partielle a une indication très rare, exemple LLM très étendu).
- > Ne pas demander d'examen extemporané.
- > Signaler les renseignements cliniques indispensables : âge du patient, site, taille, ancienneté et évolutivité de la lésion, éventuelle biopsie antérieure, traumatisme antérieur, grossesse.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1) Bennett DC. How to make a melanoma: what do we know of the primary clonal events? *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;21;27-38.
- 2) Barnhill RL, Gupta K. Unusual variants of malignant melanoma. *Clinics in Dermatology.* 2009;27;564-87.
- 3) Cerroni L, et al. Melanocytic tumours of uncertain malignant potential. *Am J Surg Pathol.* 2010;34;314-26.
- 4) Balch CM, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27;6199-6206.
- 5) Chakera AH, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36;1713-42.

Traitement du mélanome - les espoirs

CHRISTINE MATEUS ET CAROLINE ROBERT

Service de Dermatologie. Institut Gustave Roussy

Introduction

Il y a exactement 3 ans, en décembre 2006, nous avons rédigé dans cette même revue un état des lieux de la prise en charge du mélanome. Notre conclusion était celle-ci : « L'amélioration du pronostic du mélanome est essentiellement liée à un diagnostic plus précoce, résultant probablement des campagnes de dépistage et de prévention et non aux progrès thérapeutiques ». Trois ans plus tard, la mortalité liée au mélanome reste stable sur ces dernières années malgré une incidence toujours croissante. Ces trois dernières années ont été riches en thérapeutique et nous espérons très bientôt pouvoir dire que les traitements participent également à l'amélioration du pronostic et plus seulement le dépistage précoce des tumeurs primitives.

Nous ne reviendrons pas sur les modalités de traitement des lésions primitives (stade I et II) qui sont parfaitement standardisées et validées par une conférence de consensus⁽¹⁾. Nous insisterons sur les résultats récents de la recherche clinique au stade métastatique (stade IV) avec notamment l'introduction des thérapeutiques ciblées dans l'arsenal thérapeutique contre le mélanome et sur l'espoir qu'elles suscitent.

Nous commencerons par un bref point sur les avancées concernant la procédure du ganglion sentinelle et la dernière classification TNM.

Classification AJCC 2009

Cette dernière classification, par rapport à la précédente, reste une classification pronostique⁽²⁾. Les caractéristiques histologiques de la lésion primitive constituent les principaux facteurs pronostiques. La présence d'une ulcération, d'un index mitotique supérieur à 1 mitose/mm² sont des facteurs de mauvais pronostic. Mais le principal facteur pronostic demeure la positivité du ganglion sentinelle, qui classe le patient stade III et accroît l'évolutivité de la maladie⁽³⁾.

Le ganglion sentinelle : du facteur pronostique au traitement ?

La procédure du ganglion sentinelle n'est pas encore un « standard of care ». Elle est néanmoins proposée par la majorité des équipes pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow ou épaisseur. Le pourcentage de ganglions envahis est corrélé à l'indice de Breslow (plus de 20% de ganglions sentinelles positifs pour les mélanomes de plus de 1 mm d'épaisseur). En cas de positivité du ganglion sentinelle, un évidement complet de l'aire de drainage concernée est proposé. Plusieurs études ont permis de remettre en cause cette attitude thérapeutique pour les patients ayant des métastases sur le ganglion sentinelle de petite taille (<0,1 mm) et/ou situées en sous capsulaire. Les courbes de survie pour ce sous groupe de patients (micro-métastases) sont en effet superposables aux patients ayant un ganglion sentinelle négatif⁽³⁾.

L'utilité du curage après ganglion sentinelle positif afin d'améliorer la survie globale des patients reste débattue. Les différentes études ont montré un gain dans le contrôle local ganglionnaire de la maladie mais sans réel bénéfice en survie globale. Le schéma de l'étude MSLT1 portant sur 2001 patients randomisés sur 2 bras, reprise du mélanome avec ou sans procédure du ganglion sentinelle, ne permettait pas non plus de répondre formellement à cette question. En comparant le sous groupe de patients ayant récidivé en ganglionnaire dans le bras « sans procédure du ganglion sentinelle » versus les patients « avec ganglion sentinelle » positif et traité par curage en préventif, une meilleure survie chez les patients opérés plus précocement était notée. Statistiquement, il s'agit d'une analyse de sous groupe. La randomisation n'ayant pas porté directement sur ces 2 groupes de patients, la conclusion n'est donc pas formelle mais il semblerait que la réalisation d'un curage adjuvant en cas de ganglion sentinelle positif soit bénéfique⁽⁴⁾. L'étude MSLT2 en cours actuellement répondra à cette question, la randomisation de cette étude se faisant uniquement sur les patients ganglions sentinelles positifs qui seront randomisés sur 2 bras, curage complémentaire versus surveillance seule.

Mélanome métastatique avancé : de réels espoirs

Le mélanome a un potentiel métastatique élevé et ubiquitaire. La survie moyenne en phase métastatique est de 6% à 5 ans avec une médiane de 7.5 mois influencée par le site des localisations et le taux de LDH⁽⁵⁻⁷⁾. Peu d'avancées ont été faites dans le domaine des cytotoxiques. Les deux molécules utilisées en première intention sont la dacarbazine et la fotémustine⁽⁸⁾. La carmustine a également une AMM dans le traitement du mélanome métastatique mais est moins utilisée. Hors AMM, les sels de platine et les taxanes en association ont montré des taux de réponse comparables à ceux de la dacarbazine⁽⁹⁾. Cette association est plus volontiers prescrite aux Etats-Unis. Toutes ces chimiothérapies avec des taux de réponse de 10 à 15% sur 6 mois en moyenne n'ont pas permis d'améliorer la survie globale du mélanome métastatique. Les polychimiothérapies ne sont utilisées que par quelques équipes, en effet elles n'ont pas fait preuve de plus d'efficacité que les monochimiothérapies en survie globale avec, en revanche, une moins bonne tolérance et qualité de vie. L'absence de thérapeutique efficace et de consensus sur le traitement de ce cancer résistant doit nous inciter à proposer aux patients, lorsque cela est possible, l'inclusion dans des essais thérapeutiques testant de nouvelles molécules ou de nouvelles associations thérapeutiques.

Les cytotoxiques

La recherche a peu progressé en ce qui concerne les cytotoxiques. Une molécule est actuellement en cours de développement, l'abraxane ou nab-placitaxel. Cette molécule est composée de placitaxel différent de la formulation classique par le remplacement du solvant par de l'albumine sérique, favorisant son transport à travers les cellules endothéliales. Les premières études ont montré des résultats intéressants mais non supérieurs aux cytotoxiques déjà utilisés⁽¹⁰⁾.

L'immunothérapie

Le système immunitaire joue un rôle important dans le développement du mélanome. Ceci est corroboré par l'observation de régressions spontanées de lésions primitives ou secondaires et d'un meilleur pronostic chez les patients présentant des stigmates d'auto-immunité (vitiligo...)⁽¹¹⁾. Cette dernière donnée, la valeur pronostique de l'apparition d'une auto-immunité notamment sous interféron, est discutée et semble au contraire infirmée par d'autres études⁽¹²⁾. Il existe plusieurs voies de stimulation du système immunitaire actuellement testées dans le mélanome métastatique.

L'interféron alpha et l'interleukine 2 ont fait l'objet de très nombreuses études et restent controversés. L'IL2 a obtenu une AMM aux Etats-Unis en phase métastatique devant de meilleurs taux de réponse et des réponses parfois prolongées⁽¹³⁾. Néanmoins, les cytokines restent critiquées car les réponses obtenues se font sans réel prolongement de la survie globale et au prix d'une toxicité importante.

L'interféron alpha est actuellement le seul traitement à avoir l'AMM en situation adjuvante pour des mélanomes à haut risque de récurrence (stade II et III). L'usage de l'interféron reste très débattu notamment en raison d'une morbidité non négligeable, surtout à fortes doses. Cependant, la plupart du temps, cette morbidité reste gérable avec la mise en place de mesures préventives et une surveillance clinique et biologique attentive ou encore des réductions de dose ou des arrêts de traitement transitoires au cours de la thérapie. Ces adaptations de doses permettent de trouver la dose qui convient à chaque patient.

Un essai (Kirkwood J et al. 1996) et une méta analyse (Wheatley et al. 2003) montrent un gain en survie sans récurrence et un gain à la limite de la significativité en survie globale^(14, 15). En effet, un seul essai, ECOG 1684⁽¹⁴⁾, comparant l'interféron alpha-2b haute dose versus observation, a montré un bénéfice à la fois en survie globale et en survie sans progression dans le mélanome de stade III. Une autre étude (Kirkwood J et al. 2000), construite selon le même schéma, comparant interféron alpha haute dose, interféron alpha faible dose et observation ne confirmait pas ces résultats en survie globale⁽¹⁶⁾. La méta-analyse de 2003 sur données publiées⁽¹⁵⁾ avait regroupé 13 essais randomisés et démontré une réduction significative de 17% des rechutes avec IFN α ($p=0.000003$) par rapport au bras contrôle.

Une seconde méta-analyse dont l'abstract avait été présenté au congrès de l'ASCO en 2007 par Wheatley et al⁽¹⁷⁾ était fondée, cette fois-ci, sur les résultats individuels des malades inclus dans 11 essais randomisés sur les 13 analysés (87 % des malades). Au total, ces essais ont porté sur plus de 6 000 malades ayant présenté plus de 3 700 événements entrant en ligne de compte pour la survie sans événement et plus de 3 000 pour la survie globale. Cette méta-analyse montre que l'interféron alpha apporte un bénéfice significatif en termes de survie sans récurrence (OR = 0,87 ; IC 95 % = 0,81 – 0,93 ; $p = 0,00006$) avec une réduction du risque de rechute de 13 % et un bénéfice significatif en termes de survie globale (OR = 0,90 ; IC 95 % = 0,84 – 0,97 ; $p = 0,008$) avec une réduction du risque de décès de 10 %. Ces deux paramètres ne sont pas significativement influencés par la durée d'exposition ni par la dose d'interféron. Lorsque l'analyse est restreinte aux cas pour lesquels les investigateurs disposaient des données individuelles des malades, l'avantage relatif de survie globale résulte en un bénéfice absolu à 5 ans de l'ordre de 3 % (IC 95 % = 1 – 5 %) tandis

que l'avantage relatif de survie sans récurrence résulte en un bénéfice absolu à 5 ans, de l'ordre de 7 %. Ces résultats sont du même ordre que ceux démontrés dans les méta-analyses sur des données individuelles pour les cancers fréquents tels que le cancer du sein. Les analyses de sous groupes indiquent que l'effet du traitement par interféron alpha n'est pas influencé par l'âge, le sexe, le site tumoral, l'indice de Breslow, le nombre de ganglions ni le stade évolutif. Il semble en revanche que ce soient les malades ayant une tumeur primaire ulcérée qui bénéficient le plus du traitement par interféron alpha.

Une méta-analyse plus récente⁽¹⁸⁾ a pris en compte 14 études publiées entre 1990 et 2008, totalisant un plus grand nombre de patients que les précédentes, 8 122 patients (dont 4 362 dans le bras interféron alpha). L'interféron alpha seul était comparé à l'observation dans 12 des 14 essais. Chez les patients ayant un mélanome à haut risque de récurrence, les résultats montrent des bénéfices significatifs avec l'IFN α sur la survie sans maladie (réduction du risque de 18% ; P < 0,001) et sur la survie globale (réduction du risque de 11% ; P < 0,002) par rapport à l'observation seule.

Dans une dernière étude avec du pegIFN, la survie globale semblait significativement améliorée dans un sous groupe de patients, avec mélanome primitif ulcéré ou avec un ganglion sentinelle positif⁽¹⁹⁾. Des études de confirmation sont en cours. Il est donc probable que l'interféron bénéficie à des sous populations de patients notamment ayant une tumeur primaire ulcérée, un ganglion sentinelle positif, mais il nous reste aujourd'hui à bien identifier ces patients avant le traitement.

La vaccination est une stratégie thérapeutique séduisante dans le contexte du mélanome et est déjà expérimentée chez les patients depuis de nombreuses années. Malgré les nombreuses études déjà réalisées et en cours, des incertitudes persistent concernant le type d'antigènes tumoraux à utiliser, les voies d'administrations et les adjuvants immunologiques optimaux. Les études cliniques réalisées jusqu'à présent montrent des taux de réponses objectifs faibles. Les rares réponses semblent être observées chez les patients dont la maladie est lentement évolutive et sur les localisations cutanées⁽²⁰⁾.

Le délai nécessaire pour obtenir une stimulation par la vaccination est peu adapté à la phase métastatique en dehors des évolutions lentes et cette thérapeutique est possiblement une voie d'avenir en situation adjuvante. Pour le moment, les essais publiés dans cette indication sont peu nombreux et n'ont pas montré de bénéfice, voire étaient négatifs⁽²⁰⁾. De très nombreuses études sont actuellement en cours de recrutement ou de suivi au niveau mondial. La majorité d'entre elles utilisent des peptides tumoraux (MAGE, gp100, MART-1) associés à divers adjuvants ou du GMCSF et à différents stades de la maladie. Une étude est en cours de recrutement en France

(protocole DERMA) sur des patients stade III testant une vaccination par MAGE-3 versus placebo après curage ganglionnaire.

L'immunothérapie adoptive par *tumour infiltrating lymphocytes* (TIL) consiste à ré-injecter les propres lymphocytes infiltrants les tumeurs des patients après les avoir amplifiés et activés ex-vivo. Cette technique permettrait d'obtenir 70% de réponses objectives et souvent prolongées⁽²¹⁾. Ces résultats ne tiennent pas compte des patients pour lesquels cette procédure n'a pas pu être réalisée (prélèvement de lymphocyte insuffisant) ou a dû être interrompue sur toxicité (lourds traitements de conditionnement). En tenant compte de l'ensemble des patients chez qui ce traitement a été initié, les taux de réponse sont moindres et peu supérieurs aux cytotoxiques. Bien qu'il soit difficile d'en faire une technique de routine, ce traitement reste une option très intéressante. L'utilisation des TIL a également été testée en adjuvant. Une étude randomisée au stade ganglionnaire après curage, comparant l'immunothérapie adoptive versus abstention, a montré un gain en survie globale mais uniquement dans le groupe des patients ayant un seul ganglion atteint. Ces résultats demandent à être confirmés⁽²²⁾.

Les anti-CTLA4 sont des anticorps monoclonaux dirigés contre la molécule CTLA-4, qui est un frein physiologique sur la co-stimulation entre cellules présentatrices d'antigènes et lymphocytes. En bloquant le CTLA4, le rétro-contrôle négatif sur la stimulation lymphocytaire n'a plus lieu, et le système immunitaire est activé de manière non spécifique. Deux molécules sont en cours de développement, l'ipilimumab (BMS, Medarex) et le tremelimumab (Pfizer). Les résultats de phase I/II n'ont pas montré de réelle supériorité en taux de réponse mais les réponses observées sont importantes et surtout prolongées⁽²³⁾. Ces réponses sont souvent retardées, survenant parfois plus de 12 semaines après le début du traitement. Ce traitement est cependant assorti d'effets secondaires de type auto-immun, parfois graves, dont les cibles sont principalement le tube digestif, la peau, le foie et l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il semble exister une corrélation entre les réponses cliniques et les manifestations d'auto-immunité⁽²⁴⁾. La variabilité de la réponse tumorale semble plutôt liée à l'hôte qu'à la tumeur elle-même et pourrait être expliquée par un polymorphisme génétique du récepteur CTLA4⁽²⁵⁾. La réponse tumorale et la toxicité semblent néanmoins dose dépendante⁽²³⁾. Les résultats d'une importante étude de phase III portant sur 500 patients randomisés en double aveugle sur 2 bras, dacarbazine +/- ipilimumab en phase métastatique (stade IIIc ou IV) sont attendus.

Cette classe thérapeutique suscite beaucoup d'espoir et des études en situation adjuvante sont déjà en cours. Ainsi, une étude coordonnée par l'EORTC (EORTC-18071) est en cours

d'inclusion afin d'évaluer l'intérêt de l'ipilimumab vs placebo chez les patients atteints de mélanome stade III après évidement ganglionnaire. Une autre étude intergroupe américaine explore actuellement l'efficacité du tremelimumab vs placebo en adjuvant dans les stades ganglionnaires et métastatiques opérables.

Les thérapies ciblées

Ces dernières années, une meilleure connaissance de la biologie du mélanome a permis de mettre en évidence plusieurs altérations génétiques à l'origine et au maintien de la cellule cancéreuse⁽²⁶⁾. La voie la plus importante dans le mélanome, activée dans 75% des cas, est la voie des MAP-kinases, faisant intervenir en cascade plusieurs protéines kinases comme les protéines RAF, MEK et ERK en aval des récepteurs de facteurs de croissance et des protéines Ras. Cette activation peut être consécutive à différentes mutations sur l'oncogène N-RAS (15% des cas), l'oncogène BRAF (50 à 60% des cas). Ces mutations sont surtout retrouvées sur le mélanome de type SSM, et moins fréquemment sur les autres types de mélanome. La voie PI3 kinase est également une voie de signalisation importante dans le mélanome qui peut être activée par délétion de PTEN ou par mutation de AKT. Dans certains mélanomes (acro-lentigineux, muqueux, Dubreuilh), on observe dans 10 à 15% des cas une mutation activante du gène codant pour le récepteur KIT.

Inhibition de la voie de signalisation BRAF

De nombreuses molécules inhibent les fonctions kinases de la protéine BRAF mutée ou l'une des protéines impliquées dans la cascade de signalisation. Certaines de ces molécules sont en phase précoce de développement, mais deux molécules font déjà l'objet d'étude de phase III en sélectionnant les patients atteints de mélanome Braf mutés.

• **PLX4032** ou **RO 5185426** est un inhibiteur très spécifique et puissant de BRAF. Les résultats de la phase I ont été publiés à l'ASCO 2009 et à l'ESMO 2009 (K Flaherty ASCO 2009, P Chapman, ESMO 2009). Cette molécule suscite énormément d'espoir avec un taux de réponse rapporté de 70% chez les patients dont le mélanome est muté sur BRAF. De tels résultats n'avaient jamais été observés jusqu'à présent dans le mélanome. Les résultats de la phase II sont attendus prochainement et la phase III est en cours.

• **L'AZD 6244** est un inhibiteur de MEK. Des résultats encourageants ont été observés en phase précoce de développement et les résultats de la phase III randomisée en double aveugle (dacarbazine+/-AZD6244) sont attendus.⁽²⁷⁾

Inhibition du récepteur C-Kit

Plusieurs inhibiteurs du récepteur Kit sont déjà commercialisés et sont actuellement testés dans les mélanomes présentant une mutation de c-KIT. L'imatinib Glivec®, molécule princeps, est utilisée pour le traitement des tumeurs stromales et des leucémies myéloïdes chroniques. Quelques cas de patients polymétastatiques ayant répondu de façon rapide et impressionnante sous imatinib ou autres inhibiteurs de kit ont été rapportés⁽²⁸⁾. La réponse au traitement paraît corrélée à la présence de la mutation activatrice du récepteur c-KIT. La surexpression du récepteur (CD117) seule semble insuffisante et non prédictive de réponse tumorale⁽²⁸⁾. Plusieurs essais sont en cours actuellement avec le dasatinib, l'imatinib, nilotinib et des molécules plus récentes.

Inhibition de PI3 Kinase

L'activation de la voie AKT3 en inhibant l'apoptose favorise la prolifération cellulaire. Plus récemment, il a été démontré également que la protéine AKT3 inhibait la voie MAPKinase et favorisait ainsi le développement du mélanome⁽²⁹⁾. Plusieurs

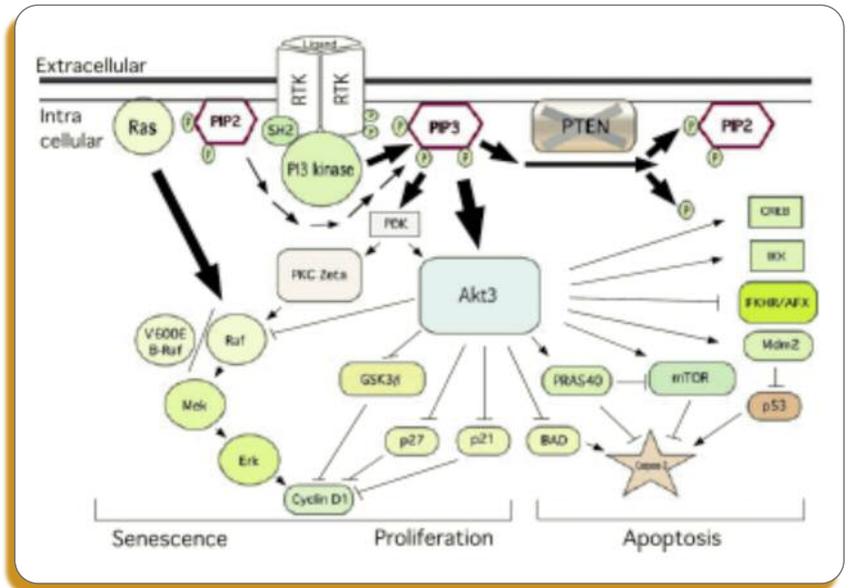


Figure 1 : Interaction des voies de signalisation MAP Kinase et PTEN-AKT3, extrait de Madhunapantula SV, Robertson GP. The PTEN-AKT3 signaling cascade as a therapeutic target in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:400-19.

molécules inhibitrices de la voie PI3K/AKT3/mTOR sont en cours de développement dans le mélanome⁽³⁰⁾. Le temsirolimus n'a pas montré de résultats probants en phase II et les études n'ont pas été poursuivies⁽³¹⁾.

■ Inhibition de l'angiogénèse

L'inhibition de la néoangiogénèse tumorale est largement étudiée et a déjà trouvé sa place dans l'arsenal thérapeutique contre plusieurs cancers. Le rôle pronostique de l'angiogénèse dans le mélanome reste discuté. Certaines études n'ont pas montré de corrélation entre l'angiogénèse et les récurrences métastatiques dans le mélanome⁽³²⁾. D'autres, au contraire, rapportent une augmentation significative de la néoangiogénèse dans les mélanomes métastatiques comparés aux non métastatiques⁽³³⁾. Ces différences sont probablement liées aux différentes méthodes de quantification des néo-vaisseaux. Plusieurs molécules anti-angiogéniques sont ou ont été testées dans le mélanome.

- **La thalidomide** a été le premier antiangiogénique utilisé. En monothérapie ou associée à différents cytotoxiques (temozolomide, dacarbazine, interféron, tamoxifène), cette molécule s'est montrée décevante.

- **Le bevacizumab Avastin®**, est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF (Vascular Epidermal Growth Factor) qui a déjà fait preuve de son efficacité dans le traitement de plusieurs cancers (colo-rectal, poumons). Dans le mélanome, le bevacizumab en monothérapie s'est révélé également peu efficace. L'adjonction d'interféron à faible dose (1 millions d'unités par jour) ne semble pas améliorer les résultats dans une étude de phase II, portant sur 32 patients randomisés sur 2 bras (bevacizumab +/- interféron). Dans cette étude, le bevacizumab était prescrit à la dose de 15 mg/kg/2 semaines et permettait de prolonger la survie sans progression jusqu'à une médiane de 146 semaines avec une tolérance correcte⁽³⁴⁾. L'association carboplatine-taxol-bevacizumab, au cours d'une phase II sur 53 patients, a montré des résultats encourageants, avec une médiane de 12 mois en survie globale⁽³⁵⁾. L'association dacarbazine-bevacizumab-interféron sur 36 patients montrait des résultats comparables⁽³⁶⁾. L'étude BEAM (phase II testant l'association carboplatine-taxol +/- bevacizumab en première ligne) sur 200 patients, a été présentée à l'ECCO-ESMO à Berlin en septembre 2009. L'adjonction de bevacizumab était associée à une tendance à l'augmentation de la survie sans progression et de la survie globale mais les résultats n'étaient cependant pas statistiquement significatifs. Plusieurs associations sont actuellement en cours d'étude avec l'ipilimumab, le temozolomide, taxol, le sorafenib et le temsirolimus.

La néoangiogénèse étant le phénomène précurseur de la phase métastatique, le bevacizumab est pressenti comme une

molécule prometteuse dans le traitement adjuvant et est déjà testé dans cette indication. L'étude AVAST-M, phase III avec 2 bras de traitement, bevacizumab versus observation pendant un an, est actuellement en cours d'inclusion de patients atteints de mélanome à haut risque. La tolérance du bevacizumab sur les 300 premiers patients inclus semblait correcte⁽³⁷⁾.

- **Le sorafenib Nexavar®** est un inhibiteur des fonctions kinases des protéines Raf mais également de VEGFR-2, -3, PDGFR- β , Flt-3. Inhibiteur de BRAF et antiangiogénique par son effet inhibiteur sur les récepteurs de VEGF, il paraissait donc un choix thérapeutique intéressant dans le traitement du mélanome métastatique. En monothérapie, cette molécule semble peu efficace⁽³⁸⁾. Les résultats encourageants de la phase II en association avec le carboplatine et le taxol n'ont pas été confirmés par la phase III en double aveugle versus carboplatine-taxol + placebo⁽⁷⁾. L'association avec la dacarbazine ou le temozolomide paraît plus efficace avec une augmentation de la survie sans récurrence à la limite de la significativité et des réponses tumorales nécrotiques importantes⁽³⁹⁾. Les réponses tumorales n'apparaissent pas corrélées à la présence d'une mutation V600E sur le gène Braf mais plutôt à la surexpression du récepteur VEGFR2 sur la tumeur, alors que la surexpression de ERK1/2 serait un facteur de mauvaise réponse⁽⁴⁰⁾. Le sorafenib est en cours d'évaluation en association avec d'autres cytotoxiques et d'autres antiangiogéniques comme le bevacizumab.

- Les intégrines sont des protéines membranaires assurant un lien entre la matrice et le cytosquelette intracellulaire endothélial, responsables de signaux de survie et de mobilité. Deux intégrines ont déjà montré des résultats intéressants :
 - l'anticorps monoclonal *CNT095 Centocor*, inhibiteur de $\alpha v \beta 5$ et $\alpha v \beta 3$, permettrait une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale en association à la dacarbazine dans une étude de phase II randomisée⁽⁴¹⁾.
 - Le *volociximab*, anticorps chimérique anti- $\alpha 5 \beta 1$, semble également prometteur avec des réponses tumorales chez 62% des patients traités par l'association volociximab-dacarbazine⁽⁴²⁾.

■ Les pro-apoptotiques

L'apoptose est une autre voie thérapeutique très étudiée ces dernières années dans le mélanome. **L'oblimersen Genasense®**, oligonucléotide anti-sens anti-Bcl-2 (protéine augmentant la résistance des mélanocytes tumoraux à l'apoptose) a été testé en association avec la dacarbazine *versus* placebo en double aveugle au cours d'une vaste étude de phase III portant sur plus de 700 patients. L'objectif principal de cette étude, d'obtenir un gain significatif de survie dans le groupe traité, n'a été obtenu que dans la sous-population de

RÉFÉRENCES

1. Negrier S, Saiag P, Guillot B, et coll. [Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an Mo cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations]. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:1053-1058.
2. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et coll. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
3. Van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, et coll. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008;248:949-55.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et coll; MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355:1307-17.
5. Korn EL, Liu PY, Lee SJ et coll. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26:527-34.
6. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et coll. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4738-45.
7. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et coll. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2823-30.
8. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et coll. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-25.
9. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et coll. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-82.
10. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et coll. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116:155-63.
11. Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, et coll. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol* 2010;21:409-14.
12. Bouwhuis MG, Suciù S, Testori A, et coll. Phase III trial comparing adjuvant treatment with pegylated interferon Alfa-2b versus observation: prognostic significance of autoantibodies--EORTC 18991. *J Clin Oncol* 2010;28:2460-6.
13. Keilholz U, Stoter G, Punt CJ, et coll. Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *Cancer J Sci Am* 1997;3 Suppl 1:S22-28.
14. Kirkwood J et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
15. Wheatley K, Ives N, Hancock B, et coll. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003;29:241-52.
16. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et coll. High and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/Sg111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-58.
17. Wheatley K, et al. Interferon- as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8526.
18. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr 7; 102 (7): 493-501.
19. Eggermont AM, Suciù S, Santinami M, et coll; EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372:117-26.
20. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*. 2004;10(9):909-15.
21. Rosenberg SA, Dudley ME. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol* 2009;21:233-40.
22. Dreno B, Nguyen JM, Khammari A, et coll. Randomized trial of adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:539-46.
23. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et coll. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11:155-64.
24. Attia P, Phan GQ, Maker AV, et coll. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005;23:6043-53.
25. Breunis WB, Tarazona-Santos E, Chen R, et coll. Influence of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) common polymorphisms on outcome in treatment of melanoma patients with CTLA-4 blockade. *J Immunother* 2008;31:586-90.
26. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007;445:851-7.
27. Adjei AA, Cohen RB, Franklin W et coll. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral, small-molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:2139-46.
28. Terheyden P, Houben R, Pajouh P et coll. Response to imatinib mesylate depends on the presence of the V559A-mutated KIT oncogene. *J Invest Dermatol* 2010;130:314-6.
29. Madhunapantula SV, Robertson GP. The PTEN-AKT3 signaling cascade as a therapeutic target in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:400-19.
30. Meier F, Guenova E, Clasen S, et coll. Significant response after treatment with the mTOR inhibitor sirolimus in combination with carboplatin and paclitaxel in metastatic melanoma patients. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:863-8.
31. Margolin K, Longmate J, Baratta T, et coll. CCI-779 in metastatic melanoma: a phase II trial of the California Cancer Consortium. *Cancer* 2005;104:1045-8.
32. Busam KJ, Berwick M, Blessing K, et coll. Tumor vascularity is not a prognostic factor for malignant melanoma of the skin. *Am J Pathol* 1995;147:1049-56.
33. Neitzel LT, Neitzel CD, Magee KL, et coll. Angiogenesis correlates with metastasis in melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:70-4.
34. Varker KA, Biber JE, Kefauver C, et coll. A randomized phase 2 trial of bevacizumab with or without daily low-dose interferon alfa-2b in metastatic malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2367-76.
35. Perez DG, Suman VJ, Fitch TR, et coll. Phase 2 trial of carboplatin, weekly paclitaxel, and biweekly bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N047A. *Cancer* 2009;115:119-27.
36. Vihinen PP, Hernberg M, Vuoristo MS, et coll. A phase II trial of bevacizumab with dacarbazine and daily low-dose interferon-alpha2a as first line treatment in metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2010 Apr 1.
37. Corrie P, Marshall A, East C et coll. Safety of adjuvant bevacizumab as treatment for melanoma patients at high risk of recurrence. 7th world congress on melanoma Vienna, Austria 12-16 May 2009.
38. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, et coll. Sorafenib in advanced melanoma: a Phase II randomised discontinuation trial analysis. *Br J Cancer* 2006;95:581-6.
39. Robert C, Lazar V, Lacroix L et coll. Phase I/II study of association of sorafenib and temozolomide (extended schedule) in patients with metastatic melanoma: a new clinical response profile with massive tumour necrosis. *J Clin Oncol* 2009;27(15S):abstract 9062.
40. Jilaveanu L, Zito C, Lee SJ, et coll. Expression of sorafenib targets in melanoma patients treated with carboplatin, paclitaxel and sorafenib. *Clin Cancer Res* 2009;15:1076-85.
41. Loquai C, Pavlick A, Lawson D et coll. Randomized phase II of the safety and efficacy of a human anti- v integrin monoclonal antibody (CNTO 95) alone and in combination with dacarbazine in patients with stage IV melanoma: 12-months results. *J Clin Oncol* 2009;27 (15suppl)
42. Kuwada SK. Drug evaluation: Velociximab, an angiogenesis-inhibiting chimeric monoclonal antibody. [javascrip:AL_get\(this, 'jour', 'Curr Opin Mol Ther.'\);](#); *Curr Opin Mol Ther* 2007;9:92-8.
43. O'Day S, Gonzalez R, Lawson D et coll. Phase II, randomized, controlled, double-blinded trial of weekly elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone for stage IV metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5452-8

Manifestations cutanées des inhibiteurs du récepteur à l'EGF et prise en charge

NATHALIE FRANCK - Service de dermatologie de l'Hôpital Cochin-Tarnier.

Les thérapies dites « ciblées » interférant avec des mécanismes moléculaires spécifiques de la tumorigénèse ou de la progression tumorale sont utilisés depuis plusieurs années dans la prise en charge de certaines tumeurs. En particulier, l'activité clinique des inhibiteurs du récepteur de l'EGF (epidermal growth factor) a été démontrée dans les cancers non à petites cellules, les cancers pancréatiques, les cancers colorectaux et les cancers ORL. Deux types d'inhibiteurs du récepteur de l'EGF sont actuellement utilisés : les anticorps monoclonaux (cetuximab ou Erbitux*, panitumumab ou Vectibix*) et une petite molécule inhibant la fonction tyrosine kinase du récepteur (erlotinib ou Tarceva*).

Les AMM européennes actuelles sont :

- **cetuximab** : cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR en association avec l'irinotécan en 2^{ème} ligne thérapeutique et carcinome épidermoïde ORL localement avancé en association avec la radiothérapie

- **erlotinib** : cancer bronchique non à petites cellules après échec d'au moins une chimiothérapie et cancer du pancréas non accessible à la chirurgie ou métastatique en association avec la gemcitabine en première ligne de traitement

- **panitumumab** est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles

de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. Les effets secondaires systémiques des inhibiteurs du récepteur de l'EGF sont moins sévères que ceux des drogues cytotoxiques. En revanche, la toxicité cutanée est fréquente, de présentation particulière différant des tableaux classiques de toxidermie, altérant la qualité de vie des patients et pouvant amener à la réduction des doses optimales ou à l'arrêt du traitement et donc à une moins bonne réponse tumorale.

Manifestations cliniques et incidence des effets secondaires cutanés des inhibiteurs de l'EGFR

Les modifications cutanées et des phanères toxicité cutanée touchent 90% des patients.

> Eruption acnéiforme ou rash papulopustuleux :

Cette manifestation est la plus fréquente, observée dans 75 à 90% des cas.

L'éruption est localisée sur les zones séborrhéiques : visage, cou, partie supérieure du tronc, cuir chevelu. Elle peut être plus diffuse atteignant l'ensemble du tronc et les membres supérieurs.

Elle est monomorphe et débute lors de la première semaine de traitement par une sensation d'inconfort, de cuisson, de tiraillement et sous forme d'un érythème avec ou sans œdème associé à des papules folliculaires érythéma-

teuses, évoluant vers la formation de pustules (semaine 1-3) parfois confluantes qui en séchant réalisent des croûtes jaunâtres (semaine 3-5) et disparaissent en laissant place à un érythème, une xérose ou une hyperpigmentation résiduelle (semaine 5-8). Elle est dose dépendante et peut s'atténuer voire disparaître malgré la poursuite du traitement.

Cette éruption est symptomatique, très mal ressentie par les patients compte tenu de la modification majeure de leur apparence et des symptômes à type de prurit et douleur qui l'accompagnent.

> Xérose cutanée :

Elle survient chez 30% des patients, se développe progressivement sur plusieurs semaines et accentuée chez les patients âgés, l'utilisation antérieure de cytotoxiques et la préexistence d'une dermatite atopique. Elle s'accompagne d'un prurit et parfois d'une pulpite sèche avec fissures douloureuses des articulations interphalangiennes, des doigts et des orteils.

> Altérations unguéales et périunguérales : les paronychies :

Elles surviennent dans 10 à 20% des cas après 1 à 4 mois de traitement. Une inflammation douloureuse des bords latéraux des ongles apparaît avec renflements (avec un aspect de bourgeon charnu ou de granulome pyogénique) recouvrant les ongles mimant un aspect d'ongles incarnés. Ces lésions douloureuses ont un retentissement fonctionnel important dans la vie quotidienne (habillage, tâches ménagères, travaux manuels,



Figure 1 : Eruption papulopustuleuse



Figure 2 : Paronychie du gros orteil

préhension etc.). Le risque de surinfection existe.

La pousse des ongles semble ralentie et les ongles sont plus fragiles.

> Altérations des cheveux et des poils :

Elles surviennent au cours de traitements prolongés, au bout de 2 à 4 mois, dans environ 5% des cas, en particulier avec l'erlotinib.

Elles se manifestent par une alopecie modérée avec une pousse ralentie des cheveux qui deviennent incoiffables, fins et frisés, une trichomégalie des cils et sourcils, une pousse ralentie des poils de la barbe, une hypertrichose faciale et de la lèvre supérieure des femmes (duvet).

> Télangiectasies :

Elles font suite à l'éruption acnéiforme et sont localisées sur le visage, les oreilles et le tronc et tendent à disparaître sur plusieurs mois.

> Hyperpigmentation :

L'hyperpigmentation post inflammatoire suit les autres toxicités cutanées en particulier l'éruption acnéiforme, et est aggravée par l'exposition solaire.

> Réaction d'hypersensibilité :

Elles sont rares, 2 à 3%, surviennent dans les heures suivant la première prise médicamenteuse et concernent surtout les anticorps monoclonaux : flush, urticaire, anaphylaxie.

> Mucite :

Elle est en général d'intensité faible à modérée, sous forme de stomatite ou d'aphtes, ne semble pas dose dépendante et se résout spontanément.

> Complications infectieuses :

Des septicémies à point de départ cutané et des abcès locaux ayant nécessité incision et drainage ont été rapportés avec le panitumumab.

▶▶▶▶

Physiopathologie de la toxicité cutanée des inhibiteurs du REGF

Elle est très étudiée et non élucidée. L'action sur la prolifération et la différenciation kératinocytaire folliculaire avec inflammation secondaire, ainsi que l'absence de suppression de production de chemokines résultant en un chimiotactisme des leucocytes pourraient notamment rendre compte de l'éruption acnéiforme.

▶▶▶▶

Relation entre efficacité des inhibiteurs du EGFR et rash cutané

Selon certaines études il existerait une corrélation entre l'existence et la sévérité d'un rash cutané et l'efficacité des inhibiteurs du EGFR. Cette constatation a été faite au cours d'essais de phase II avec l'erlotinib dans le cancer bronchique non à petites cellules, les cancers ORL et ovariens et le cetuximab dans les cancers colorectaux, HNSCC, pancréatiques et bronchiques non à petites cellules.

L'existence de cette corrélation nécessite d'être validée au cours d'essais prospectifs.

▶▶▶▶

Prise en charge des manifestations cutanées

Il n'existe actuellement aucune étude clinique contrôlée concernant les options thérapeutiques des réactions cutanées aux inhibiteurs du REGF. Les recommandations suivantes sont le reflet à la fois des conclusions du forum international et multidisciplinaire sur la toxicité dermatologique des inhibiteurs de REGF qui s'est tenu en octobre 2006 à Chicago, Illinois, des expériences personnelles publiées par quelques équipes et de notre pratique quotidienne.

Les manifestations cutanées nécessitent une prise en charge en raison des symptômes à type de prurit et douleurs et de l'atteinte esthétique et de l'image de soi qui peuvent entraver la bonne compliance au traitement et avoir des répercussions psychologiques sérieuses nécessitant parfois également un soutien.

> Information, explications :

La première étape est l'information des patients des possibles manifestations cutanées en précisant que pour la plupart d'entre elles (à l'exception des toxidermies classiques de grade élevé et des réactions d'hypersensibilité) il ne s'agit pas d'une intolérance au traitement mais d'effets connus et attendus n'imposant pas en eux-mêmes l'arrêt du traitement et ne contre indiquant pas sa réintroduction le cas échéant. La réintroduction du traitement s'accompagne d'ailleurs le plus souvent de l'absence de récurrence des manifestations cutanées ou d'une récurrence d'intensité plus faible. Il est important également d'insister sur le caractère non contagieux de ces manifestations.

> Evaluation de la sévérité des manifestations cutanées :

La version 3 du NCI-CTC (<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>) peut être utilisée pour un certain nombre de symptômes cutanés mais n'est pas adaptée pour l'évaluation de la sévérité de l'éruption papulopustuleuse pour laquelle Lynch et al ont proposé la

classification suivante :

- **toxicité faible** : réaction papulopustuleuse localisée, peu ou pas symptomatique, sans retentissement sur les activités quotidiennes, sans surinfection

- **toxicité modérée** : réaction papulopustuleuse étendue avec prurit et cuisson modéré, sans surinfection et avec un impact mineur sur la vie quotidienne

- **toxicité sévère** : réaction papulopustuleuse étendue, prurit ou cuisson sévère, potentiellement surinfectée, avec un impact significatif sur la vie quotidienne.

> **Mesures générales :**

Pour lutter contre la xérose cutanée, l'utilisation d'émollients sans alcool, peut être utilisé, ainsi que des pains sans savon ou des huiles de bain.

L'exposition solaire doit être évitée pour limiter l'hyperpigmentation et ne pas aggraver les potentiels rashes sur les aires exposées au soleil. Eventuellement un écran solaire peut être conseillé plutôt physique que chimique.

> **Eruption acnéiforme :**

- **de faible intensité** : l'abstention thérapeutique est légitime ainsi que l'utilisation de traitements locaux : émoullissants à base de cuivre ou de zinc pour leur activité antiinflammatoire (dermocuivre, dalibour, cicalfate), dermocorticoïdes en crème hydrocortisone à 1 ou 2,5%) ou antibiothérapie locale (éryfluid, dalacine T). Il est préférable de ne pas multiplier les applications topiques fastidieuses pour le patient afin d'obtenir une compliance adéquate et d'utiliser un seul topique à la fois. La réévaluation au bout de 15 jours est indispensable, en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation, l'étape suivante est de mise.

- **d'intensité modérée** : Les traitements locaux ci-dessus associés à une antibiothérapie par cyclines per os pendant 1 à 2 mois est utile : minocycline (100mg/j), lymecycline (300mg/j) ou doxycycline (100mg/jour) en tenant compte du risque de photosensibilisation (surtout doxycycline), de

syndrome d'hypersensibilité (minocycline), de lupus induit (minocycline).

Si le prurit est important l'utilisation de compresses imbibées de sérum physiologique et d'antihistaminiques (hydroxyzine,loratadine,cetirizine) peut aider à passer un cap. La réévaluation à 15 jours est nécessaire.

- **d'intensité sévère**: L'augmentation des doses de cyclines peut être utile : 2x100mg/j de minocycline ou doxycycline, 2x300mg/j de lymecycline associée aux traitements locaux et antihistaminiques. La réduction des doses de l'inhibiteur du REGF voie son arrêt doivent être envisagés avec l'oncologue. Même en cas d'arrêt du traitement par anti-REGF le traitement à visée dermatologique doit être poursuivi, les effets délétères cutanés pouvant durer en raison de la demi vie tissulaire prolongée des anti-REGF.

- enfin les mesures cosmétiques ne sont pas à négliger et l'utilisation de maquillage type cover mark peut permettre psychologiquement l'acceptation des effets secondaires cutanés et éviter la réduction voire l'arrêt de l'anti-REGF.

Le plus souvent, quand les manifestations cutanées ont diminué le traitement anti-REGF peut être réintroduit ou la dose réaugmentée sans récurrence ou avec une intensité plus faible des réactions cutanées.

> **Xérose, fissures :**

Les mesures hydratantes générales ont déjà été évoquées. En cas d'eczéma le recours aux dermocorticoïdes est nécessaire ne en diminuant progressivement la fréquence d'application. En cas de fissures l'application de corps gras à la vitamine A (avibon), de bépanthène, dalibour, de vaseline simple et de pansements hydrocolloïdes peut diminuer les symptômes douloureux et accélérer la cicatrisation. Les dermocorticoïdes sont parfois utiles.

> **Paronychies :**

Les mesures préventives sont importantes et doivent être expliquées

aux patients : éviter les frictions, traumatismes, utilisation de chaussures confortables, hygiène méticuleuse.

Elles sont difficiles à traiter et ont un retentissement fonctionnel important. Elles peuvent se surinfecter.

Quand elles sont présentes l'utilisation d'antiseptiques locaux, d'asséchants (éosine acqueuse) et de dermocorticoïdes peut réduire l'intensité des symptômes. Dans les cas sévères la destruction du renflement des bords latéraux de l'ongle par application de nitrate d'argent, d'azote liquide, d'acide trichloracétique, de phénol saturé est parfois nécessaire. L'excision partielle du lit unguéal, même si le tableau est proche de l'ongle incarné, est sans effet.

> **Trichomégalie :**

L'intensité de la trichomégalie avec cils et sourcils épais, rigides et recourbés peut être à l'origine de kératite secondaire, imposant de couper les cils.

Les effets secondaires cutanés des inhibiteurs du REGF sont particuliers, très différents des toxidermies classiques et très fréquents. Ils n'imposent le plus souvent pas l'arrêt du traitement. L'information des patients, les traitements locaux, généraux, les mesures cosmétiques et le suivi dermatologique sont utiles pour améliorer le confort des patients et ainsi, leur compliance. L'existence d'une corrélation entre l'efficacité des anti-REGF et existence et sévérité des manifestations cutanées doit être confirmée par des études prospectives et pourrait être une voie de compréhension dans la physiopathologie de l'action des inhibiteurs du REGF. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

Lynch TJ, Kim ES, Eaby B et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities : an evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
 Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Annals of oncology* 2005; 16:1424-1433.

La pneumatose kystique intestinale : une complication rare des anti VEGFs

ROMAIN CORIAT, OLIVIER MIR, STANISLAS ROPERT

Université Paris Descartes, AP-HP, Hôpital Cochin, Unité d'oncologie médicale, Paris, France.

▶▶▶▶ Messages clés

La pneumatose kystique intestinale est :

- une complication rare des anti-VEGF
- peut se compliquer de nécrose intestinale et de perforation
- de diagnostic généralement fortuit
- la prise en charge médicale doit être privilégiée
- une restitution ad integrum est obtenue en quelques semaines après l'arrêt de l'agent anti-VEGF.

Les Inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) bloquent l'angiogenèse et réduisent ainsi la croissance tumorale. Les anti VEGFs ont montré un bénéfice en survie dans le carcinome à cellules rénales, le cancer colorectal, ou le carcinome hépatocellulaire⁽¹⁻³⁾.

Le sorafenib (Nexavar[®]) et le sunitinib (Sutent[®]) sont des inhibiteurs oraux de tyrosine kinase qui bloquent les récepteurs du VEGF, du PDGF et Flt-3⁽⁴⁻⁶⁾.

Récemment, un cas de pneumatose intestinale a été rapporté chez un patient recevant un autre anticorps monoclonal pour le VEGF-A⁽⁷⁾: le bevacizumab (Avastin[®]).

La pneumatose intestinale est une complication caractérisée par l'apparition de gaz dans le tractus gastro-intestinal au niveau de la sous-séreuse et de la sous-muqueuse. Nous rapportons ici 3 cas de pneumatose

kystique intestinale induit par des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Case Report

■ Cas 1

Le premier patient était une femme de 40 ans présentant comme principal antécédent un carcinome fibrolamellaire résectionné 2 ans auparavant. Lors du suivi, des lésions secondaires hépatiques et pulmonaires ont été mises en évidence et un traitement par Sorafenib 400 mg X2 par jour a été débuté. Les principaux effets secondaires du traitement étaient une toxicité digestive à type de diarrhée (grade 1), une réaction cutanée sous la forme d'un syndrome main-pied (grade 1), une réaction cutanée sous la forme d'un syndrome main-pied (grade 1), une perte de poids de 4 kg en 3 mois, et une hypertension artérielle (grade 3) contrôlée par un inhibiteur des canaux calciques (félodipine). Cinq mois après le début du traitement par Sorafenib, la patiente a présenté des douleurs abdominales d'intensité légère associées à une hyperthermie à 39 ° C. Lors de son admission, ses constantes étaient les suivantes : température 37 ° C, et pression artérielle de 131/92 mmHg. L'examen clinique était sans particularité. Les résultats biologiques ont mis en évidence un syndrome inflammatoire biologique avec une élévation de la C-réactive protéine (36,6 mg / dL) associé à une thrombo-

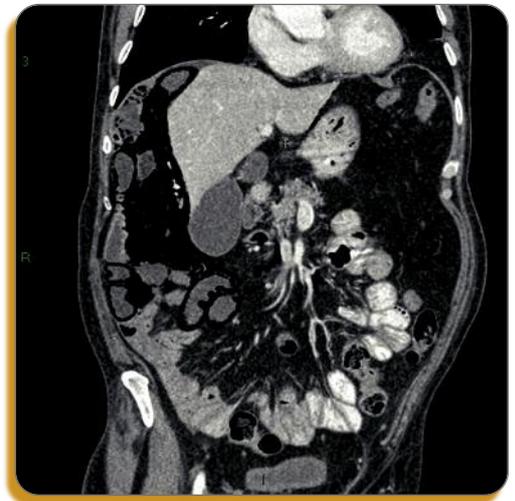


Figure 1 : scanner abdominal d'une bulle de pneumatose intestinale au niveau de l'intestin grêle.

cytose (690000 G / L), et une hyperleucocytose (13580 G / L). Une tomodensitométrie (TDM) a révélé une pneumopéritoine (figure 1) associée à une pneumatose kystique intestinale.

■ Cas 2

Le deuxième cas concernait une patiente de 48 ans présentant comme principaux antécédents une hémopathie lymphoïde chronique associée à une gammopathie monoclonale non traitée, une péricardite et un carcinome papillaire traité par chirurgie et iode radioactif I-131, 10 ans auparavant. Lors du TDM thoraco abdomino pelvien de surveillance, une récurrence ganglionnaire

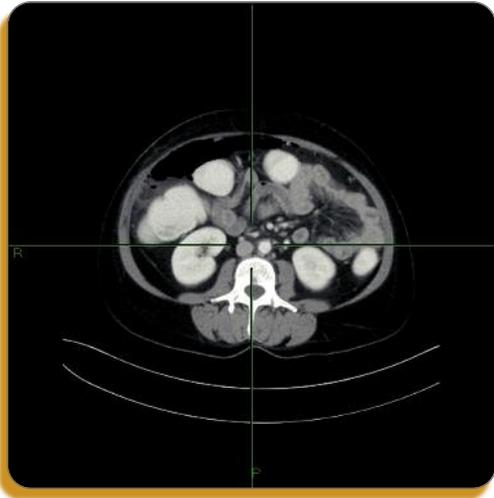


Figure 2 : Pneumoperitoine.

et osseuse a été mise en évidence. Un traitement par Sorafenib a été introduit à la dose de 400 mg X2/jour et a été poursuivi pendant 20 mois jusqu'à progression (métastases osseuses) puis remplacé par le sunitinib à une dose de 37,5 mg / jour (4 semaines sur 6). Les principaux effets secondaires du traitement étaient un syndrome main pied (grade 2) et une diarrhée (grade 2). Cinq mois après le début de sunitinib, la patiente s'est présentée avec un tableau évoluant depuis 24 heures et associant de légères douleurs abdominales, une aggravation de la diarrhée (grade 3) et une détérioration de l'état général. Le scanner abdominal a révélé une pneumatose kystique intestinale du grêle associée à un épanchement péritonéal (Figure 2).

■ Cas 3

Le troisième cas concernait un patient de 68 ans présentant comme principaux antécédents une embolie pulmonaire et un cancer du rein réséqué il y a 6 ans. Lors de la deuxième année de suivi, des métastases osseuses ont été mises en évidence justifiant une radiothérapie. Trois ans après la fin de l'irradiation, le patient a présenté des douleurs

osseuses en rapport avec une progression des lésions. Le sunitinib a été instauré à la dose de 50 mg / jour (4 semaines sur 6), puis diminué à 37,5 mg / jour (4 semaines sur 6) en raison de douleurs abdominales récurrentes. Le principal effet secondaire du traitement était une diarrhée (grade 2). Vingt-sept mois après l'introduction du sunitinib, le patient a développé un syndrome de la queue de cheval sans symptômes digestifs. Le scanner abdominal a mis en évidence une pneumatose kystique intestinale de l'intestin grêle et un épanchement péritonéal. En raison d'une suspicion de nécrose intestinale au scanner, une exploration chirurgicale a été réalisée et a confirmé le diagnostic de pneumatose kystique intestinale sans nécrose.

Evolution de la pneumatose kystique intestinale

Compte tenu de l'examen physique rassurant dans les trois cas, un traitement symptomatique a été mis en œuvre, qui comprenait l'arrêt du traitement par anti-VEGF, le jeûne, une nutrition parentérale, et une surveillance clinique. Les symptômes se sont

progressivement améliorés, et l'imagerie effectuée 4 semaines après le diagnostic a montré dans tous les cas une résolution complète de la pneumatose intestinale et du pneumopéritoine. Dans le troisième cas, le traitement par Sunitinib a été ré-introduit sept mois après la restitution ad integrum. Aucun incident n'a été diagnostiqué au cours des 6 mois suivants l'épisode (date du dernier suivi: Janvier 2010).

Discussion

Nous rapportons ici trois cas de pneumatose kystique intestinale (Tableau 1) avec des caractéristiques communes: une exposition longue (> 4 mois) à un anti-VEGF, l'absence d'autres facteurs de risque de pneumatose intestinale et l'absence d'une intervention chirurgicale récente.

Dans cette série de cas, le sunitinib et sorafenib ont été introduits au moins cinq mois avant l'apparition de la pneumatose intestinale. L'exposition prolongée aux inhibiteurs du VEGF pourrait induire des lésions chroniques de la microcirculation intestinale. Cette exposition prolongée au médicament a été constamment retrouvée dans les cas déjà publiés (7-11).

	Age (années)	Tumeur primitive	Localisations secondaires	Traitement antérieur	Temps d'exposition aux anti-VEGF	Survie globale (mois)
1	F, 40	Carcinome Fibrolamellaire	- Foie - Poumon	- Chirurgie hépatique	5 mois	+3 mois
2	F, 48	Carcinome papillaire de la thyroïde	- Cerveau - Ganglions - Os - Foie	- Irathérapie	23 mois	1 mois*
3	M, 68	Carcinome rénal	- Ganglions - Os	- Nephrectomie - Irradiation - Temserolimus	28 mois	+13 mois

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

* Patient décédé d'une progression de sa maladie; + patients en vie au moment du recueil

La pneumatose intestinale est un état pathologique défini comme l'infiltration de gaz dans la paroi du tractus gastro-intestinal. L'asthme, l'emphysème et la fibrose kystique sont les principales causes bénignes de pneumatose intestinale. Ces étiologies sont connues pour induire une hypoxie tissulaire chronique et surtout une hypoxie intestinale. Les inhibiteurs du VEGF peuvent bloquer l'angiogenèse et la néovascularisation tumorale, ce qui induit une ischémie chronique de la tumeur⁽¹²⁾. De même, on pourrait émettre l'hypothèse que l'hypoxie chronique induite par l'inhibition du VEGF dans les tissus sains pourraient augmenter l'hypoxie abdominale, et ainsi favoriser l'apparition d'une pneumatose kystique intestinale. Alors que des effets secondaires aigus digestifs des anti-VEGF telles que la perforation ont été décrites à l'initiation du traitement^(3,13), la pneumatose intestinale devrait être considérée comme un effet tardif imprévisible des anti-VEGF.

La pneumatose intestinale peut être associée à une perforation, et plus rarement à une ischémie intestinale. Tous les cas rapportés à ce jour de pneumatose intestinale induit par les inhibiteurs du VEGF ne présentaient pas de nécrose intestinale⁽⁷⁻¹¹⁾. De même, les patients sont généralement paucisymptomatiques. L'absence de nécrose et de critères de gravité clinique plaident pour une prise en charge médicale des patients⁽¹⁴⁾. Tous les patients ont eu après l'arrêt du traitement anti-VEGF, une restitution ad integrum des lésions dans les quatre semaines. Peu de données sont actuellement publiées sur le caractère réversible de la vascularisation digestive après l'arrêt des anti-VEGF. Toutefois, la reprise rapide du processus de néoangiogenèse à l'arrêt du traitement anti-VEGF est décrit chez la souris et chez l'homme^(15,16).

Bien que rare, La pneumatose intestinale a déjà été décrite chez des patients recevant le sunitinib ou le bevacizumab^(7,15). Nous rapportons ici

le premier cas de pneumatose intestinale induite par le sorafénib. Pris ensemble, ces observations suggèrent que, selon l'échelle Naranjo, la pneumatose intestinale est une complication des agents anti-VEGF⁽¹⁷⁾.

Conclusion

Nos observations suggèrent que tous les inhibiteurs du VEGF peuvent être impliqués dans la survenue de pneumatose intestinale.

Cette entité représente un effet secondaire rare potentiellement due à une ischémie intestinale chronique.

Cette complication, bien que rare doit être connue des oncologues et peut être en l'absence d'une perforation ou d'une nécrose, gérée avec un traitement médical. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-24, 2007
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-90, 2008
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-42, 2004
4. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al: BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 64:7099-109, 2004
5. Adnane L, Trail PA, Taylor I, et al: Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods Enzymol* 407:597-612, 2006
6. Atkins M, Jones CA, Kirkpatrick P: Sunitinib maleate. *Nat Rev Drug Discov* 5:279-80, 2006
7. Asmis TR, Chung KY, Teitcher JB, et al: Pneumatosis intestinalis: a variant of bevacizumab related perforation possibly associated with chemotherapy related GI toxicity. *Invest New Drugs* 26:95-6, 2008
8. Saif MW, Elfiky A, Salem RR: Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 14:1860-9, 2007
9. Lordick F, Geinitz H, Theisen J, et al: Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:1295-8, 2006
10. Heng Y, Schuffler MD, Haggitt RC, et al: Pneumatosis intestinalis: a review. *Am J Gastroenterol* 90:1747-58, 1995
11. Flaig TW, Kim FJ, La Rosa FG, et al: Colonic pneumatosis and intestinal perforations with sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 27:83-7, 2009
12. Jain RK: Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 7:987-9, 2001
13. Lorient Y, Perlemuter G, Malka D, et al: Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 5:268-78, 2008
14. Morris MS, Gee AC, Cho SD, et al: Management and outcome of pneumatosis intestinalis. *Am J Surg* 195:679-82; discussion 682-3, 2008
15. Cacheux W, Boisserie T, Staudacher L, et al: Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. *Ann Oncol* 19:1659-61, 2008
16. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al: Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 116:2610-21, 2006
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30:239-45, 1981

Savoir prescrire... les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer

VINCENT MONTHEIL ET FRANÇOIS GOLDWASSER

Unité mobile de médecine palliative et Unité de Cancérologie médicale, Hôpital Cochin, AP-HP.

Les accès douloureux paroxystiques (ADP) justifient l'utilisation de morphiniques d'action rapide par voie transmuqueuse. Les ADP surviennent sans lien, ni avec la dose, ni avec le rythme d'administration du traitement de fond. Le paroxysme est atteint en moins de 3 minutes. C'est la raison pour laquelle les morphiniques oraux à libération immédiate sont mal adaptés car leur délai d'action est trop long. Cette définition s'oppose aux accès douloureux survenant en fin de dose et qui justifient une augmentation de la dose ou du nombre d'inter-doses de morphiniques.

Quatre médicaments sont actuellement disponibles dans cette indication. Tous ont le fentanyl pour principe actif, mais les formes galéniques diffèrent.

Les patients concernés prennent depuis au moins 1 semaine (car le traitement de fond doit être stabilisé avant de commencer le traitement d'un ADP), au moins :

- 60 mg de morphine orale
- ou 30 mg d'oxycodone
- ou 8 mg d'hydroxymorphone orale
- ou 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique.

Le traitement de l'ADP vient compléter le traitement de fond et ne s'y substitue pas. Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un nouvel ADP. La survenue de **plus de 4 ADP** par jour justifie une modification du traitement de fond.

Quatre spécialités à base de fentanyl sont actuellement indiquées pour le traitement des ADP liés au cancer :

- > **Abstral.** Il s'agit d'un comprimé sublingual à dissolution rapide. Il existe dosé à 100, 200, 300, 400, 600 et 800 microgrammes.
- > **Actiq.** Il s'agit d'un comprimé avec applicateur buccal. Il existe dosé à 200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 microgrammes.
- > **Effentora.** Il s'agit d'un comprimé gingival utilisant la technique de diffusion du principe actif Oravescent*. Il existe dosé à 100, 200, 400, 600 et 800 microgrammes.
- > **Instanyl.** Il s'agit d'une solution pour pulvérisation nasale. Elle existe dosée à 50, 100 et 200 microgrammes/dose.

ATTENTION : en cas de changement de forme, il n'y a pas d'équivalence d'activités entre deux formes différentes. En effet, les cinétiques d'absorption sont différentes. Il faut donc reprendre la titration au début.

▶▶▶▶

Titration

> **1/** attendre 15 minutes après la dissolution du comprimé (Abstral, Actiq). Attendre 10 minutes après pulvérisation nasale (Instanyl). Un délai de 30 min est respecté dans le cas d'Effentora. En cas de soulagement satisfaisant, la dose efficace est obtenue et sera utilisée pour les ADP suivants. On ne fera pas de re-administration avant 4 heures.

> **2/** en cas de soulagement insatisfaisant au terme du délai imparti, une nouvelle dose est prise :

- 100 microgrammes d'Abstral si la dose précédente était entre 100 et 300 microgrammes
- 200 microgrammes d'Abstral si la dose précédente était entre 400 et 600 microgrammes

En cas de titration avec Instanyl, la 2^e administration doit être réalisée dans l'autre narine.

■ Pour le médecin

- Le traitement de fond doit être stabilisé avant de commencer le traitement d'un ADP
- Risque de dépression respiratoire grave, justifiant de ne pas introduire le traitement en l'absence de traitement de fond. Prudence particulière si BPCO, traitement par benzodiazépine, etc..

- Intervalle de 4 h minimum entre 2 prises.

- Absence d'équivalence d'activités entre deux formes différentes.

- prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours.

ATTENTION : La délivrance est fractionnée, de 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « **délivrance en une fois** ».

- le taux de remboursement est de 65%.

Coût d'une dose : 7,07 euros (Abstral), 7,11 euros (Effentora), 7,72 euros (Instanyl), 9,31 euros (Actiq).

- L'Instanyl, d'administration intranasale, est déconseillé en cas d'épistaxis, de radiothérapie de la face.

Il est particulièrement intéressant en cas de mucite buccale qui augmenterait l'absorption du produit, ou en cas de

risque de ne pas recevoir la dose complète en comprimé (vomissements...). **Il a été montré que l'exposition systémique d'Instanyl du sujet atteint de rhume ou de rhinite allergique sans traitement préalable par vasoconstricteur nasal est comparable à celle du sujet sain.**

■ Pour le patient

> Le comprimé d'**Abstral** doit être placé sous la langue, le plus loin possible. Il faut le laisser fondre sans le sucer, ni le mâcher, ni le croquer. Il faut attendre la dissolution complète du comprimé avant de manger ou boire.

> Le comprimé d'**Actiq** doit être placé contre la face interne de la joue, puis déplacé à l'aide de l'applicateur pour

optimiser l'exposition de la muqueuse au produit actif. Il faut le laisser fondre sans le sucer, ni le mâcher, ni le croquer.

> Le comprimé d'**Effentora** doit être placé entre joue et gencive, ou sous la langue. S'il n'est pas entièrement dissous en 30 min, il est possible d'avaler ce qui reste avec de l'eau.

Pour les trois types de comprimés, il est possible d'humidifier la muqueuse avant la prise avec de l'eau.

> A tenir hors de portée des enfants. ■

Conflits d'intérêts : aucun

*Cette fiche pratique a été réalisée à partir du document validé par la commission de transparence de l'HAS.
www.has-sante.fr*

L'échographie de contraste avec quantification. Intérêt pour l'évaluation des traitements anti-angiogéniques

NATHALIE LASSAU

Service d'Echographie et UPRES, Département d'Imagerie, Institut Gustave-Roussy, Villejuif

Il est de plus en plus reconnu dans les congrès internationaux que ce soit en oncologie ou en radiologie que les règles OMS ou RECIST définissant les méthodes de mesure des tumeurs solides et des critères de réponse ne sont plus adaptés actuellement aux techniques d'imagerie en progrès. Depuis plusieurs années, une approche par imagerie fonctionnelle (Ultrasons, Scanner, IRM ou PET) a démontré les possibilités de quantifier la perfusion des tumeurs pour une évaluation précoce et adaptée à ce type de thérapies avant tout changement volumétrique.

Les récentes évolutions techniques ont permis à l'échographie-Doppler d'être positionnée comme une imagerie de type fonctionnel.

Les récents développements techniques en ultrasons, en particulier en combinant l'imagerie harmonique avec des logiciels de traitements du signal, associés à des agents de contraste de deuxième génération (Sonovue, Bracco) ont permis d'améliorer considérablement la détection de la micro-vascularisation en augmentant le rapport signal sur bruit.

Plusieurs études sur différents types de tumeurs traitées par des thérapies ciblées ont démontré que l'utilisation des agents de contraste de deuxième génération avaient permis de prédire

précocement la réponse au traitement^[1]. Tous les logiciels de perfusion des différents constructeurs utilisent que ce soit dans le domaine temporel ou spatial cette caractéristique en additionnant les signaux en inversion de phase provenant de l'imagerie fondamentale et harmonique des tissus et des microbulles.

La première étude, utilisant ce nouveau traitement du signal, a été réalisée chez les patients porteurs de GIST traitées par Imatinib. Ces tumeurs dérivent des cellules interstitielles de Kaval du tractus gastro-intestinal et avaient un pronostic extrêmement défavorable. L'arrivée de l'imatinib, ciblé sur les récepteurs c-kit et PDGFR, a fondamentalement changé le pronostic de ces patients avec un taux de réponse objective de l'ordre de 80%. Ce traitement induit d'importantes modifications du parenchyme tumoral avec une diminution de la vascularisation et apparition de nécrose, sans changement de volume tumoral^[2]. Les critères de l'OMS ou les critères RECIST basés sur la taille de la tumeur, sont donc mis en défaut pour évaluer la réponse à ce traitement. Actuellement, les modalités d'imagerie associant des critères morphologiques et fonctionnels doivent être choisies préférentiellement pour évaluer la réponse à ce type de traitement^[3]. L'étude réalisée sur 30 patients, porteurs de GIST métastatique

avec une évaluation par échographie de contraste a montré de façon significative qu'une chute de la prise de contraste dès le 7^{ème} jour était capable de sélectionner les bons répondeurs des mauvais répondeurs^[4]. Cette technique est adaptée pour tout type de tumeur hyper-vasculaire, accessible aux ultrasons. Il a également été montré chez les patients porteurs de cancer du rein métastatique traités par Sorafenib, qu'une diminution de la perfusion objectivée à 3 semaines et confirmée à 6 semaines était significativement corrélée à la survie sans progression et à la survie globale^[5].

Ces études publiées concernant les GIST et les cancers du rein métastatiques ont permis de montrer le fort potentiel de l'échographie de contraste pour prédire précocement pour plusieurs type de tumeurs la réponse aux nouvelles thérapies ciblées.

Toutefois, une quantification objective paramétrique devait être mise au point pour que cette technique soit reconnue, validée et incluse de façon systématique dans les essais thérapeutiques. Actuellement, plusieurs industriels donnent accès aux données linéaires brutes, c'est à dire avant compression (en général de type logarithmique) des données au format vidéo. Ce point méthodologique lors de l'acquisition des signaux est crucial. Le rehaus-

Exemple de quantification à partir des données linéaires brutes chez un patient porteur de métastases de cancer colon traité par bevacizumab

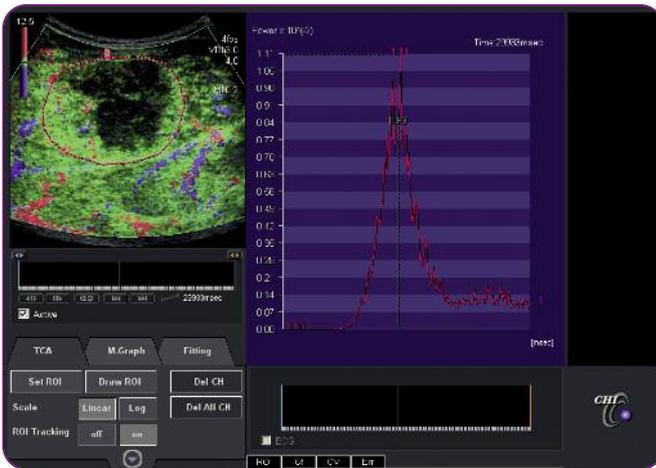


Figure 1 : avant traitement

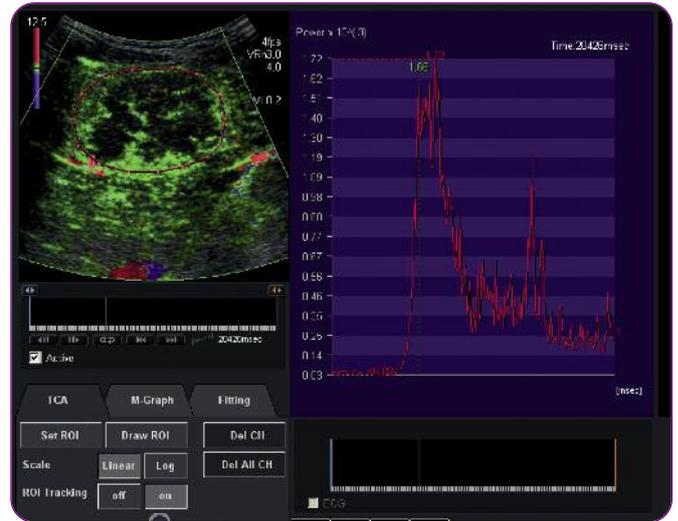


Figure 2 : à 7 jours

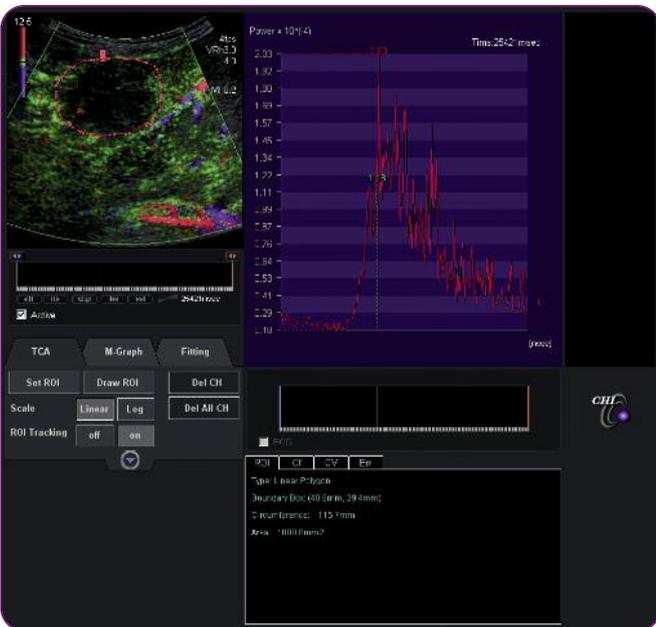


Figure 3 : après 1 mois

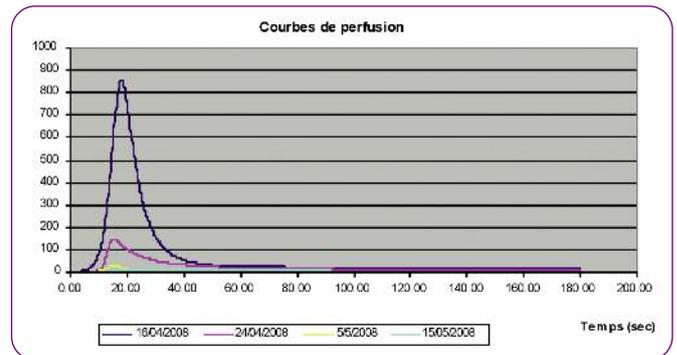


Figure 4 : les courbes de perfusion après modélisation qui permettront d'objectiver avec le calcul de différents paramètres la réponse tumorale.

sement à partir des données brutes, permet effectivement d'objectiver clairement la prise de contraste avec une acquisition de la courbe de perfusion tumorale.

Il est important de souligner que toute analyse quantitative de la perfusion, doit être réalisée à partir de ces

données linéaires brutes (raw linear data) avant la compression si l'on a pour objectif de calculer des paramètres de perfusion équivalents à la DCE-MRI. En effet, la compression des données modifie considérablement les courbes de perfusion et donc le calcul des paramètres [6].

Ce type de quantification est actuellement réalisé chez l'animal et ce de façon très précoce dès les premières minutes pour l'évaluation de l'efficacité des nouvelles thérapies [7] mais également dans plusieurs essais thérapeutiques chez l'homme dès les premiers jours du traitement. Les

logiciels de quantification permettent de déterminer des régions d'intérêts avec acquisition sur plusieurs minutes des raw data en temps réel et d'obtenir ainsi l'acquisition complète de la courbe de réhaussement du signal. Chez l'homme, le suivi de la lésion lors de la respiration du patient est également possible avec ce type de logiciel palliant ainsi les problèmes de mouvement décrits dans les autres techniques d'imageries fonctionnelles.^[6]

Après modélisation des courbes de perfusion, il est donc possible de calculer différents paramètres tels que l'intensité maximale du pic, le temps de transit moyen, le coefficient de la courbe du wash-in, l'aire sous la courbe. Il est intéressant de rappeler que les agents de contraste utilisés en ultrasons ont la particularité d'être uniquement intravasculaire ce qui simplifie la modélisation des courbes comparativement à la DCE-MRI avec de plus une relation linéaire aux concentrations utilisées. Mais en contrepartie, il n'est pas possible de calculer le coefficient de

perméabilité. Quatre études réalisées à l'IGR (ASCO 2009)^[9] ont montré que l'aire sous la courbe est un paramètre toujours significativement corrélé à la réponse RECIST. L'étude du CHC traitée par bevacizumab montre que ce paramètre est également significativement corrélé à la survie globale (P=0.002). Actuellement une étude multicentrique (20 centres) soutenue par l'INCA (STIC 2006 DCE-US) diffuse cette technique afin de déterminer le paramètre le plus robuste mais également le timing le plus adéquat pour confirmer ou infirmer l'efficacité des traitements anti-angiogéniques. Actuellement 461 patients métastatiques (rein, colon, sein, GIST, mélanomes) ou porteurs de CHC ont été inclus et traités majoritairement par Bevacizumab, Sorafenib et Sunitinib. Les résultats préliminaires portants sur 400 patients ont été présentés au RSNA 2009 (Chicago décembre)^[10]

En conclusion, l'arrivée des produits de contraste a positionné la technique ultrasonore comme une technique

d'imagerie fonctionnelle permettant d'évaluer précocement les nouvelles thérapies ciblées induisant souvent une nécrose des lésions sans modification de volume.

Le développement des logiciels de perfusion associés à des logiciels de quantification donnent la possibilité de réaliser une évaluation objective et quantifiée de la perfusion tumorale avec calcul de paramètres de perfusion tel que l'aire sous la courbe, l'intensité maximale du réhaussement, le temps de transit moyen, le coefficient de la pente du wash-in.... La DCE-US se positionne donc maintenant comme un nouvel outil permettant de prédire très précocement la réponse au traitement en fonction des changements de la vascularisation bien avant la modification du volume tumoral. Elle s'avère également très prometteuse pour l'adaptation des doses dans les essais de phase I des nouvelles thérapies. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Lassau N, Lamuraglia M, Leclere J, Rouffiac V. Functional and early evaluation of treatments in oncology: interest of ultrasonographic contrast agents, *J Radiol* 2004 ; 85 : 704-12.
2. Chen MY, Bechtold RE, Savage PD. Cystic changes in hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with Gleevec (imatinib mesylate). *AJR Am J Roentgenol* 2002 ; 179 : 1059-62.
3. Blay JY, Landi B, Bonvalot S, Monges G, Ray-Coquard I, Duffaud F et al. Recommendations for the management of GIST patients. *Bull Cancer*. 2005 Oct 1 ; 92(10) : 907-18.
4. Lassau N, Lamuraglia M, Chami L, Leclère J, Bonvalot S, Terrier et al. Gastro-intestinal stromal tumours treated with Imatinib : Monitoring response with contrast enhanced ultrasound. *AJR* 2006.
5. Lamuraglia M, Lassau N, Chami L, Schwartz B, Leclere J, Roche A et al. A pilot study using dynamic contrast-enhanced doppler ultrasound to predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib. *Eur J. Cancer*. 2006.
6. Claassen L, Seidel G, Algermissen C (2001). Quantification of flow rates using harmonic grey-scale imaging and an ultrasound contrast agent: an in vitro and in vivo study. *Ultrasound Med. Biol* 27 : 83-88.
7. Lavisse S, Lejeune P, Rouffiac V, Elie N, Bribes E, Demers B, Vrignaud P, Bissery MC, Brulé A, Koscielny S, Péronneau P, Lassau N. Early quantitative evaluation of a tumor vasculature disruptive agent AVE8062 using dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Invest Radiol*. 2008 Feb; 43(2):100-11.
8. Buonaccorsi GA, Roberts C, Cheung S, Watson Y, Davies K, Jackson A, Jayson GC, Parker GJ. tracer kinetic model-driven registration for dynamic contrast enhanced MRI time series. *Med Image Comput Assist Inter Int Conf Med Image Cimpout Comput Assist Interv*. 2005 ; 8 (Pt1) : 91-8.
9. N B Lassau, MD, PhD, Villejuif, FRA; M Chebil, MD; S Koscielny; L Chami, MD; B Riad, MD; A J Roche, MD
10. N B Lassau, MD, PhD, Villejuif, FRA; J Lacroix, MD; R Aziza; V Vilgrain, MD; S Taieb, MD; S Koscielny French Multicentric Prospective Evaluation of Dynamic Contrast-enhanced Ultrasound (DCE-US) for the Evaluation of Antiangiogenic Treatments. *RSNA* 2009

RENCONTRES . . .

Tyverb : une nouvelle indication dans le cancer du sein métastatique HER2+.



Le laboratoire GSK annonce **une nouvelle AMM de Tyverb® (lapatinib)**. Tyverb® (lapatinib) est un traitement administré par voie orale indiqué dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase.

D'après un communiqué de presse de GSK

Savoir prescrire... la trabectédine (YONDELIS®)

FRANÇOIS GOLDWASSER⁽¹⁾, THIBAUT DE LA MOTTE ROUGE⁽²⁾,
OLIVIER MIR⁽¹⁾, ET JEAN-PHILIPPE SPANO⁽²⁾

1 : GH Cochin 2 : Pitié-Salpêtrière,
Groupe Sarcomes de l'AP-HP, Paris.

Introduction

La trabectédine est une molécule thérapeutique pour le moment unique en son genre⁽¹⁻³⁾, qui passionne cliniciens et chercheurs.

Chaque année de recherche participe à mieux en cerner le mécanisme d'action et les effets cliniques. Ainsi, le seul mois de juillet 2010 comprend t'il des informations matures sur son activité clinique dans les cancers ovariens, des cas cliniques sur des sarcomes de sous-types particuliers, de nouvelles informations sur la biologie des liposarcomes myxoïdes, et une analyse de l'effet médico-économique de ce nouveau médicament^(4-6, 11-13).

La trabectédine (Ecteinascidine-743 Yondelis®); PharmaMar, Madrid, Espagne) a été le premier médicament anti-tumoral commercialisé, d'origine marine.

Elle a été extraite d'*Ecteinascidia turbinata*, une espèce de la famille des tuniciers, isolée dans la mer des Caraïbes. La trabectédine est actuellement indiquée comme traitement des patients atteints de **sarcomes des tissus mous** évolués, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.

On a observé, dès les études de phase I, une efficacité clinique dans d'autres types de sarcomes⁽⁷⁾, qui s'est confirmée dans les études de phase II (Garcia-Carbonero 2004 ; Yovine 2004 ; Le Cesne 2005).

L'étude pivotale⁽¹⁰⁾ a validé l'intérêt de la trabectédine pour le traitement des liposarcomes et léiomyosarcomes en 2^{ème}/3^{ème} ligne. Son efficacité est particulièrement spectaculaire dans les liposarcomes myxoïdes⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de Yondelis® dans les sarcomes des tissus mous à cause de la rareté de ces maladies.

L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être fournie.

Depuis octobre 2009, Yondelis®, est également indiqué, en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP), chez les patientes atteintes de **cancer épithélial ovarien**, récidivant, sensible au platine⁽¹¹⁻¹³⁾.

Mécanisme d'action moléculaire

La trabectédine a d'abord été identifiée par son action alkylante⁽¹⁵⁾. Plus récemment, un nouveau mécanisme d'action, imprévu et très intéressant, a été mis en évidence⁽¹⁶⁾. La trabectédine perturbe la transcription de gènes inductibles (ex., le « *multidrug resistance gene* » MDR1) et interagit avec les mécanismes de réparation de l'ADN, en particulier la voie de réparation de d'excision de nucléotides (« *nucleotide-excision repair* », NER). Ceci conduit à la formation de coupures double-brin de l'ADN et à la formation d'adduits. La trabectédine se lie par une réaction d'**alkylation réversible au N2 de la guanine, au sein du petit sillon de l'ADN**. Ceci incline l'hélice vers le grand sillon. Cette fixation à l'ADN déclenche une cascade d'événements qui affectent plusieurs facteurs de transcription, des protéines fixant l'ADN et les voies de réparation de l'ADN, perturbant ainsi le cycle cellulaire.

Finalement, la trabectédine est un inhibiteur sélectif de la transcription, qui a la **caractéristique unique de bloquer la transcription couplée à la réparation NER**⁽¹⁶⁻²²⁾. *In vitro*, les

cellules déficientes pour VHL ou déficientes pour le NER, sont résistantes à la trabectédine. Une perspective à moyen terme serait de pouvoir prédire l'efficacité de ce médicament à partir de l'analyse du profil moléculaire des tumeurs pour NER, ATM et ADN-PK⁽²⁰⁾.

Présentation-stabilité

1 ml de solution reconstituée contient 0,05 mg de trabectédine. Ainsi, un flacon de Yondelis® 0,25 mg contient 0,25 mg de trabectédine, reconstitué avec 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables. La solution obtenue a une concentration de 0,05 mg/ml et est réservée à un usage unique. La solution reconstituée doit être diluée avec une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution glucosée pour perfusion à 50 mg/ml (5 %). La trabectédine est **stable plus de 24h à température ambiante**, rendant possible l'utilisation d'infuseurs de 24h, dès lors que la stabilité de la trabectédine a été vérifiée avec ceux-ci (la solution reconstituée est stable pendant 30 heures, la solution diluée est également stable sur une période de 30 heures à température ambiante).

Pharmacologie clinique

Après l'administration intraveineuse sous la forme d'une perfusion à débit constant, l'exposition systémique est proportionnelle à la dose, jusqu'à 1,8 mg/m² inclus. Le profil pharmacocinétique de la trabectédine est conforme à un modèle de distribution à plusieurs compartiments. Son taux de liaison aux protéines est élevé : **94 à 98 % de la trabectédine contenue dans le plasma sont liés aux protéines**⁽²³⁾.

L'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale responsable du métabolisme oxydatif de la trabectédine aux concentrations atteintes en clinique^(24,25). D'autres enzymes du système du cytochrome P450 peuvent contribuer au métabolisme. La trabectédine ne provoque ni induction, ni inhibition des iso-enzymes majeures du système du cytochrome P450.

Le métabolisme de la trabectédine conduit à de nombreux composés retrouvés en majorité dans les fécès. Comme pour beaucoup d'anti-tumoraux substrats du CYT P450, la trabectédine est également un substrat pour la glycoprotéine MDR1⁽²⁶⁾.

Après l'administration d'une dose unique de 14C-trabectédine, le pourcentage de la radioactivité totale retrouvé dans les urines est faible (5,8 % chez l'ensemble des patients étudiés), ce qui permet de conclure qu'une insuffisance rénale n'a que peu d'influence sur l'élimination de la trabectédine ou de ses métabolites. D'après l'estimation de la clairance plasmatique de la trabectédine (30,5 l/h) et du rapport sang/plasma (0,89) dans la population, la clairance de la trabectédine dans le sang complet est d'environ 35 l/h, valeur **proche de la moitié du débit sanguin hépatique humain**. Le rapport d'extraction de la trabectédine peut donc être considéré comme modéré à élevé. D'après l'estimation de population, la variabilité interindividuelle de la clairance plasmatique de la trabectédine est de 49 % et la variabilité intra-individuelle de 28 %.

La doxorubicine intraliposomale diminue de 31 % la clairance plasmatique de la trabectédine (réf ?)

Populations particulières de patients

Ni l'âge (entre 19 et 83 ans) ni le sexe, le poids corporel total (fourchette de 36 à 148 kg) ou la surface corporelle totale (fourchette de 0,9 à 2,8 m²) n'affectent

la clairance plasmatique de la trabectédine.

Insuffisance rénale : Chez les patients inclus dans les études cliniques, la fonction rénale n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques du médicament, quand la clairance de la créatinine était $\geq 30,3$ ml/min.

Insuffisance hépatique : l'exposition systémique à la trabectédine risque d'augmenter en cas d'insuffisance hépatique. Le risque de toxicité hépatique peut donc être aggravé. Les patients souffrant d'atteintes hépatiques, telle une hépatite chronique, devront être étroitement surveillés. La dose devra être au besoin ajustée. Les patients dont le taux de bilirubine est augmenté ne doivent pas être traités par la trabectédine.

Interactions médicamenteuses

La trabectédine étant essentiellement métabolisée par l'iso-enzyme CYP3A4, l'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de cette iso-enzyme (par exemple kétoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycine ou aprépitant) pourrait diminuer le métabolisme de la trabectédine et augmenter ses concentrations. De même, l'administration simultanée de trabectédine et d'inducteurs puissants de cette enzyme (par exemple rifampicine, phénobarbital, millepertuis) risque de diminuer l'exposition systémique à la trabectédine. Les données précliniques montrent que la trabectédine est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, par exemple ciclosporine et vérapamil, risque de perturber la distribution de la trabectédine et/ou son élimination.

Posologie et modalité d'administration

- > La prescription et l'administration de Yondelis®, pendant les trois premiers cycles de traitement, sont limitées à certains centres listés au Journal officiel.
- > Après administration des trois premiers cycles, sous réserve de l'accord du centre ayant initié le traitement, prescription et administration possibles au sein d'un établissement de santé autorisé en cancérologie proche du domicile du patient, qui assure alors, en relais, la poursuite du traitement.

ATTENTION

La dose recommandée pour le traitement du sarcome des tissus mous est de **1,5 mg/m²** de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 24 heures, toutes les 3 semaines. La dose recommandée de Yondelis pour le traitement du cancer des ovaires est de **1,1 mg/m²** de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 3 heures immédiatement après l'administration d'une dose de 30 mg/m² de Caelyx®. Tous les patients doivent recevoir des corticostéroïdes pour la prévention antiémétique, mais également parce que ce traitement semble avoir des effets hépatoprotecteurs (20 mg de dexaméthasone en IV, 30 min avant Yondelis® pour la monothérapie, 30 min avant Caelyx® pour l'association). D'autres antiémétiques seront au besoin administrés. Toutefois, on peut redouter une interaction au niveau du CYP 3A4 avec l'aprépitant.

Toxicité aiguë et adaptation posologique

Les principaux effets toxiques aigus de la trabectédine sont la myélosuppression et la toxicité hépatique.

Les anomalies constatées étaient les suivantes : toxicité hématopoïétique (leucopénie sévère, anémie, et déplétion lymphoïde et médullaire), augmentation des paramètres de la fonction hépatique, dégénérescence hépatocellulaire, nécrose de l'épithélium intestinal et réactions locales sévères au site d'injection. Aucune toxicité cumulative n'a été observée chez les patients traités par des cycles multiples (au-delà de 30 cycles). Les effets indésirables les plus fréquents, indépendamment de leur degré de sévérité, étaient la neutropénie, les nausées, les vomissements, l'augmentation des taux d'ASAT/ALAT, l'anémie, la fatigue, la thrombopénie, l'anorexie, et la diarrhée. L'alopécie est généralement absente ou de grade 1. Des réactions indésirables mortelles sont survenues chez 1,9 % et 0,9 % des patients traités respectivement en monothérapie et en thérapie combinée. Ces décès résultaient souvent d'un ensemble d'anomalies, incluant pancytopénie, neutropénie fébrile, parfois accompagnée d'une septicémie, atteinte hépatique, insuffisance rénale ou défaillance multiviscérale et rhabdomyolyse.

Neutropénie et thrombopénie

Une neutropénie et une thrombopénie de grade 3 ou 4 sont fréquentes. Une numération formule sanguine incluant une numération plaquettaire doit être initialement réalisée, puis une fois par semaine pendant les deux premiers cycles, et enfin une fois entre les cycles. Yondelis® ne doit pas être administré à des patients dont les valeurs initiales du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont respectivement inférieures à 1500 cellules/mm³ et 100 000 cellules/mm³. Une diminution de la posologie est recommandée en cas de neutropénie sévère (NAN < 500 cellules/mm³) qui dure plus de 5 jours ou qui est associée à une fièvre ou une infection.

Rhabdomyolyse et augmentations sévères du taux de CPK (× 5 fois la LSN)

La trabectédine ne doit pas être administrée chez les patients ayant un taux de CPK supérieur à 2,5N. Des cas de rhabdomyolyse s'accompagnant généralement d'une myélotoxicité, de perturbations graves de la fonction hépatique et/ou d'une insuffisance rénale ou d'une défaillance multiviscérale ont été signalés. **Le taux de CPK doit donc être étroitement surveillé chaque fois qu'un patient présente l'un de ces phénomènes toxiques ou encore une faiblesse ou des douleurs musculaires.** Si une rhabdomyolyse apparaît, une hydratation parentérale, avec alcalinisation des urines et discussion d'une dialyse, devront être mises en oeuvre.

Anomalies des tests fonctionnels hépatiques

Des augmentations aiguës et réversibles des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT) et d'alanine-aminotransférase (ALAT) sont communes. Yondelis® ne doit pas être utilisé chez les patients dont le taux de bilirubine est augmenté. Les augmentations des taux d'ASAT, d'ALAT et de phosphatases alcalines entre les cycles peuvent exiger une réduction de la dose. Le pic apparaît après un délai médian de 5 jours pour l'ASAT comme pour l'ALAT. Habituellement, la cytolyse aiguë se corrige avant le cycle suivant. Sa durée coïncide souvent avec la durée d'asthénie rapportée par le patient.

Réactions au site d'injection

Une extravasation de trabectédine peut entraîner une nécrose tissulaire nécessitant un débridement. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas d'extravasation de trabectédine.

	Sarcome des tissus mous	Cancer de l'ovaire	
	Yondelis	Yondelis	DLP
Dose initiale	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Première réduction	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
Deuxième réduction	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Tableau 1 : Tableau d'adaptation posologique de Yondelis (en traitement unique du sarcome des tissus mous ou en association pour le traitement du cancer des ovaires) et de la DLP

La dose devra être réduite, en fonction du **tableau 1** ci-dessous, pour les cycles ultérieurs si l'un des événements décrits ci-dessous survient à un moment quelconque entre les cycles :

> Neutropénie < 500/mm³ (grade 4) pendant **plus de 5 jours ou associée à une fièvre** ou une infection.

> Thrombopénie < 25 000/mm³.

> **Augmentation du taux de bilirubine au-delà de la LSN et/ou du taux des phosphatases alcalines à plus de 2,5 fois la LSN.**

> Augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT) à plus de 2,5 fois la LSN (en cas de monothérapie) ou > 5 × LSN (en cas de thérapie combinée), **non corrigée le jour 21.**

> Toute autre réaction indésirable cotée 3 ou 4 (par exemple nausées, vomissements, fatigue).

Une fois la dose réduite pour l'une ou l'autre de ces toxicités décrites ci-dessus, il est déconseillé de l'augmenter lors des cycles ultérieurs.

Après la deuxième réduction de dose, aucune réduction ultérieure n'est envisagée ; si de telles toxicités sévères apparaissent de nouveau, l'arrêt du traitement est recommandé.

central.

> Ne pas oublier la prévention (anti-émétique et hépato-protectrice) par la dexaméthasone une demi-heure avant le traitement de chimiothérapie.

> Ne pas oublier le bilan sanguin (une fois /semaine les 2 premiers cycles puis une fois entre chaque cycle).

> Eviter :

l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'iso-enzyme CYP3A4 et de médicaments hépatotoxiques, car le risque d'hépatotoxicité peut s'aggraver. la vaccination concomitante contre la fièvre jaune est formellement contre-indiquée. La prise d'alcool est à éviter pendant le traitement par la trabectedine.

Quelques cas d'extravasation de trabectedine, suivie de nécrose tissulaire nécessitant un débridement, ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation

Le traitement par Yondelis® ne peut être utilisé que si les **critères suivants sont remplis :**

- Nombre absolu de neutrophiles (NAN) > 1500/mm³.

- Plaquettes > 100 000/mm³.

- Taux de bilirubine < N.

- Phosphatases alcalines < 2,5 N.

- Albumine >25 g/l.

- Alanine-aminotransférase (ALAT) et aspartate-aminotransférase (ASAT) < 2,5 N.

- Clairance de la créatinine >30 ml/min (en cas de monothérapie), créatinine

En pratique

pour le médecin

> Evaluer l'état clinique et l'écart du profil patient avec celui des études cliniques, la toxicité est plus élevée chez les patients PS-2⁽²⁹⁾.

> Utiliser de manière préférentielle un catheter veineux

sérique < 132,6 µmol/l) ou clairance de la créatinine >60 ml/min (en cas de thérapie combinée).

- **Créatine-phosphokinase (CPK) < 2,5 fois la LSN.**

- Hémoglobine > 9 g/dl.

Les mêmes critères doivent être remplis avant chaque nouvelle administration. Dans le cas contraire, le traitement devra être différé pendant 3 semaines au maximum, jusqu'à correction des critères.

Les paramètres hématologiques, la bilirubine, les phosphatases alcalines, les transaminases et la CPK doivent être contrôlés une fois par semaine pendant les deux premiers cycles de traitement et au moins une fois entre les traitements lors des cycles ultérieurs.

La même dose doit être utilisée lors de tous les cycles dans les conditions pré-requises.

pour le patient

> **La consommation d'alcool** doit être évitée pendant le traitement par la trabectedine en raison de l'hépatotoxicité du médicament

> La trabectedine peut avoir des effets génotoxiques. Avant traitement, les patients de sexe masculin doivent se renseigner sur les possibilités de **conservation du sperme** car le traitement par Yondelis® peut provoquer une stérilité irréversible.

> Les hommes fertiles et les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une **contraception efficace** pendant le traitement et pendant 3 mois après pour les femmes, et pendant 5 mois après le traitement pour les hommes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Vincenzi B, Napolitano A, Frezza AM, et coll. Wide-spectrum characterization of trabectedin: biology, clinical activity and future perspectives. *Pharmacogenomics*. 2010;11(6):865-78.
- 2- Italiano A, Toulmonde M, Bui-Nguyen B. Chemotherapy options for patients with advanced soft-tissue sarcoma beyond anthracyclines. *Bull Cancer*. 2010;97(6):679-86.
- 3- Casali PG, Sanfilippo R, D'Incalci M. Trabectedin therapy for sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(4):342-6.
- 4- Negri T, Viridis E, Brich S, Bozzi F, Tamborini E, Tarantino E, Jocolle G, Cassinelli G, Grosso F, Sanfilippo R, Casalini P, Greco A, Pierotti MA, Pilotti S. Functional mapping of receptor tyrosine kinases in myxoid liposarcoma. *Clin Cancer Res*. 2010;16(14):3581-93.
- 5- Martinez-Trufero J, Alfaro J, Felipo F, Alvarez M, Madani J, Cebollo A. Response to trabectedin treatment in a highly pretreated patient with an advanced meningeal hemangiopericytoma. *Anticancer Drugs*. 2010;21(8):795-8.
- 6- Soini EJ, Garcia San Andrés B, Joensuu T. Trabectedin in the treatment of metastatic soft tissue sarcoma: cost-effectiveness, cost-utility and value of information. *Ann Oncol*. 2010.
- 7- Delalage S, Yovine A, Taamma A, et coll. Ecteinascidin-743: a marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients--preliminary evidence of activity. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1248-55.
- 8- Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et coll. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):595-602.
- 9- Grosso F, Sanfilippo R, Viridis E, et coll. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1439-44.
- 10- Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et coll. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4188-96.
- 11- Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et coll. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3107-14.
- 12- Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, et coll. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol*. 2010.
- 13- Poveda A, Vergote I, Tjulandini S, et coll. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2010.
- 14- Blay JY, von Mehren M, Samuels BL, et coll. Phase I combination study of trabectedin and doxorubicin in patients with soft-tissue sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6656-62.
- 15- Takebayashi Y, Goldwasser F, Urasaki Y, et coll. Ecteinascidin 743 induces protein-linked DNA breaks in human colon carcinoma HCT116 cells and is cytotoxic independently of topoisomerase I expression. *Clin Cancer Res*. 2001;7(1):185-91.
- 16- Aune GJ, Furuta T, Pommier Y. Ecteinascidin 743: a novel anticancer drug with a unique mechanism of action. *Anticancer Drugs*. 2002;13(6):545-55.
- 17- Takebayashi Y, Pourquier P, Zimonjic DB, et coll. Antiproliferative activity of ecteinascidin 743 is dependent upon transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Med*. 2001;7(8):961-6.
- 18- Herrero AB, Martin-Castellanos C, Marco E, et coll. Cross-talk between nucleotide excision and homologous recombination DNA repair pathways in the mechanism of action of antitumor trabectedin. *Cancer Res*. 2006;66(16):8155-62.
- 19- Soares DG, Escargueil AE, Poindessous V, et coll. Replication and homologous recombination repair regulate DNA double-strand break formation by the antitumor alkylator ecteinascidin 743. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(32):13062-7.
- 20- Aune GJ, Takagi K, Sordet O, et coll. Von Hippel-Lindau-coupled and transcription-coupled nucleotide excision repair-dependent degradation of RNA polymerase II in response to trabectedin. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6449-55.
- 21- Aune GJ, Takagi K, Sordet O, et coll. Von Hippel-Lindau-coupled and transcription-coupled nucleotide excision repair-dependent degradation of RNA polymerase II in response to trabectedin. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6449-55.
- 22- Guirouilh-Barbat J, Redon C, Pommier Y. Transcription-coupled DNA double-strand breaks are mediated via the nucleotide excision repair and the Mre11-Rad50-Nbs1 complex. *Mol Biol Cell*. 2008;19(9):3969-81.
- 23- Beumer JH, Lopez-Lazaro L, Schellens JH, Beijnen JH, van Tellingen O. Evaluation of human plasma protein binding of trabectedin (Yondelis, ET-743). *Curr Clin Pharmacol*. 2009;4(1):38-42.
- 24- Vermeir M, Hemeryck A, Cuyckens F, et coll. In vitro studies on the metabolism of trabectedin (YONDELIS) in monkey and man, including human CYP reaction phenotyping. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(10):1642-54.
- 25- Beumer JH, Rademaker-Lakhai JM, Rosing H, et coll. Metabolism of trabectedin (ET-743, Yondelis) in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59(6):825-37.
- 26- Beumer JH, Buckle T, Ouwehand M, et coll. Trabectedin (ET-743, Yondelis) is a substrate for P-glycoprotein, but only high expression of P-glycoprotein confers the multidrug resistance phenotype. *Invest New Drugs*. 2007;25(1):1-7.
- 27- van Waterschoot RA, Eman RM, Wagenaar E, van der Kruijssen CM, Rosing H, Beijnen JH, Schinkel AH. ABC2, ABC3, and ABCB1, but not CYP3A, protect against Trabectedin-Mediated Hepatotoxicity. *Clin Cancer Res*. 2009;15(24):7616-7623.
- 28- Donald S, Verschoyle RD, Greaves P, et coll. Complete protection by high-dose dexamethasone against the hepatotoxicity of the novel antitumor drug yondelis (ET-743) in the rat. *Cancer Res*. 2003;63(18):5902-8.
- 29- Fayette J, Boyle H, Chabaud S, et coll. Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs*. 2010;21(1):113-9.

RENCONTRES...

Jevtana® améliore la survie des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate

Sanofi-aventis annonce aujourd'hui que les données de l'étude de phase III TROPIC, sur lesquelles la FDA des États-Unis a fondé sa décision d'autoriser la mise sur le marché de Jevtana® (cabazitaxel) solution injectable en juin 2010, ont été publiées dans le numéro du 2 octobre de The Lancet, dans un article intitulé « Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial » (Étude randomisée en ouvert d'un traitement par prednisone plus cabazitaxel ou mitoxantrone du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant après échec d'un traitement par docétaxel). Ces données démontrent que Jevtana® en association avec de la prednisone réduit le risque de décès de 30 % chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate hormono-résistant dont le cancer a progressé après une chimiothérapie à base de docétaxel.

D'après un communiqué de presse de sanofi-aventis

De retour de l'European Haematology Association (EHA) : la deuxième génération en première ligne !

ETIENNE LENGLINE - IGR / Service du Pr De Botton

Le congrès de L' *European Haematology Association* (EHA) s'est tenu à Barcelone du 9 au 11 Juin dernier. Pour la première fois, plus de 9000 participants sont venus spécialement pour l'occasion dont un quart de bien au delà des frontières européennes pour présenter les résultats d'études biologiques ou cliniques dignes d'intérêts.

Plusieurs avancées ont été présentées en matière de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC). Il s'agit du syndrome myéloprolifératif le plus fréquent. Alors que le pronostic des patients atteints de LMC avait été transformé grâce à la première thérapie ciblée disponible depuis 2001: l'**imatinib mesylate (Glivec™, Novartis)**, quelques patients peuvent encore échapper à ce traitement et évoluer vers une phase accélérée ou une transformation en une leucémie aiguë difficile à traiter. L'efficacité **des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase de deuxième génération**, déjà disponibles en deuxième ligne pour les patients intolérants ou avec une maladie résistante, n'avait jusqu'alors pas été testés chez des patients au moment du diagnostic de LMC. Pourtant, biologiquement ces drogues ont un pouvoir d'inhibition de la kinase bcr-abl beaucoup plus important. *In vitro*.

En séance présidentielle, Michele Bacarani (Rome) à présenté les résultats de l'**étude DASISION** résultant d'une collaboration académique-industrielle. Cette étude évaluait l'efficacité du **dasatinib (Sprycel™ BMS)** comparée à l'imatinib (*Glivec™* Novartis) chez des patients atteints de LMC en phase chronique non antérieurement traités. 519 malades ont été inclus et randomisés en deux groupes de traitement (dasatinib 100mg 1x/j versus imatinib 400mg 1x/j). Les patients étaient stratifiés selon le score de Hasford définissant des catégories de risque d'évolution. L'administration des traitements n'était pas réalisée en aveugle. Le critère de jugement principal était l'obtention d'une réponse cytogénétique complète majeure à 12 mois. En effet, d'autres publications ont déjà montré que 97% des patients obtenant une réponse cytogénétique avant 1 ans ne progressent pas vers une accélération ou une transformation contrairement à seulement 81% dans le cas contraire. Les auteurs du travail concluent à une supériorité du dasatinib avec une différence d'obtention d'une réponse cytogénétique complète confirmée sur deux prélèvements de 77% contre 66% avec imatinib. Cette réponse survenait plus rapidement avec dasatinib. Aussi, le taux de réponse moléculaire majeure à 1 an (diminution

du transcrit de 3 log) était de la même façon plus important (46% contre 28%). Finalement, pendant la courte période de suivi de 12 mois, une transformation survenait dans 5/259 patients contre 9/260. Les effets secondaires étaient majoritairement hématologiques et semblent similaires en dehors de thrombopénies plus importantes dans le groupe dasatinib bien que les taux de saignements ne soient pas rapportés. Comme attendu des oedèmes surviennent plus fréquemment dans le groupe dasatinib dont 10% d'épanchements pleuraux.

Dans une autre étude publiée dans la même édition du *New England Journal of Medicine*, le **nilotinib (Tasigna™ Novartis)** à été comparé à l'imatinib selon un design similaire.

Les taux d'obtention d'une réponse moléculaire majeure sont comparables entre les deux ITK de deuxième génération. Hochhaus (Abstract 1113) à montré les données de cette étude actualisées à 15 mois de suivi, qui confirment la supériorité de nilotinib comparé à imatinib en terme de réponse moléculaire (Réponse moléculaire majeure de 57% contre 33%). Le profil de tolérance, bien que différents entre dasatinib et nilotinib semblait acceptable.

Ces données devraient permettre très prochainement l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour les deux molécules dans l'indication de la LMC en première ligne.

Plusieurs questions restent néanmoins en suspens : Le spectre d'inhibition de kinases des différentes molécules est très différent et les effets à long terme de l'inhibition de certaines kinases physiologiques devront être évalués. En outre les conséquences médico-économiques de la substitution du Glivec™ par un ITK de deuxième génération dès le diagnostic de la LMC devra lui aussi être évalué et le prix de commercialisation devra être adapté au bénéfice absolu du nouveau traitement ; des différentes molécules ne devraient pas désavantager les patients les moins favorisés. ■

Conflits d'intérêts : aucun

▶▶▶▶ Ce qu'il faut retenir

- Malgré les énormes progrès, quelques patients atteints de LMC évoluent encore vers une leucémie aiguë.
- Les mécanismes de résistance à l'imatinib sont le plus souvent liés à des mutations de la protéine oncogénique bcr-abl
- Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase de deuxième génération sont plus rapides et plus efficaces pour faire regresser le clone leucémique.
- La tolérance à court terme est acceptable.
- La tolérance à long terme et leur effet sur la mortalité devra être évaluée dans le futur.

SPRYCEL® (DASATINIB) Obtient des taux de réponse cytogénétique complète supérieurs à ceux de l'Imatinib Mesilate dans une étude conduite chez le patient adulte nouvellement diagnostiqué en phase chronique de leucémie myéloïde chronique (LMC-PC)

- L'étude de phase 3 DASISION, présente en session présidentielle lors du congrès de l'EHA à Barcelone a atteint son objectif principal.
- A 12 mois de traitement, 77% des patients randomisés recevant le dasatinib vs. 66% pour l'imatinib (p=0,007) atteignent une réponse cytogénétique complète confirmée
- Une réponse cytogénétique précoce favorise la prise en charge du patient atteint de leucémie myéloïde chronique.
- Les résultats ont été publiés sur le site du *New England Journal of Medicine*.
- Les données de l'étude DASISION ont été déposées par BMS auprès des autorités de santé européennes dans le but d'obtenir l'AMM pour Sprycel® comme traitement de 1^{ère} intention des patients atteints d'une LMC-PC récemment diagnostiquée.

D'après un communiqué de presse de BMS.

En direct de l'ASCO : Avastin® et cancer de l'ovaire

Une étude de phase III a montré qu'un protocole thérapeutique à base d'Avastin® (bevacizumab) a aidé des femmes souffrant de cancer de l'ovaire avancé à vivre plus longtemps sans que leur maladie ne s'aggrave.

Les résultats complets d'une importante étude portant sur des patientes avec un cancer de l'ovaire avancé ont présentés à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 en séance plénière par le Dr Robert Burger, Fox-Chase Cancer Center de Philadelphie et investisseur principal de l'étude (Abstract LBA001) (étude GOG 0218).

Cette étude montre que des femmes souffrant de cancer de l'ovaire avancé non précédemment traité ayant d'abord reçu Avastin en association à une chimiothérapie, puis Avastin seul immédiatement après, ont présenté une amélioration de **39 pour cent de la probabilité de vivre plus longtemps sans aggravation de la maladie** (survie sans progression ou PFS) par rapport aux femmes ayant uniquement reçu une chimiothérapie. Le cancer de l'ovaire, grevé d'une morbidité et d'une mortalité élevées, est une maladie qui reste difficile à traiter, peu de progrès ayant été enregistrés dans ce domaine au cours de la dernière décennie. **Ces résultats représentent une avancée importante pour les femmes en quête de nouvelles options thérapeutiques.**

D'après un communiqué de presse de Roche

VIE PROFESSIONNELLE . . .

Découverte d'un complexe de protéines contrôlant la voie de signalisation RAS/MAPK, responsable des cancers les plus graves

Des chercheurs de l'Institut de recherche en immunologie et en cancérologie (IRIC) de l'Université de Montréal (équipe de Marc Therrien) ont **identifié un nouveau mécanisme contrôlant la transmission d'un signal anormal à l'origine de plusieurs cancers** (pancréas, colon, poumon et mélanome). Cette découverte constitue une cible thérapeutique prometteuse pour traiter le cancer.

L'étude sur le modèle expérimental de la drosophile sera vérifiée chez l'humain dans une prochaine étape.

Cette percée a été rendue possible grâce à un appareil de séquençage de l'ADN hautement performant, le SOLiD™ Next Generation Sequencing System fabriqué par Life Technologies, qui a permis aux chercheurs d'avoir un portrait global des conséquences de l'élimination de l'EJC sur l'expression de l'ensemble des gènes de la cellule.

D'après un communiqué de presse de l'IRIC

« Aire de rêves », une exposition de B. Braun

La Fondation d'entreprise B. Braun a lancé son **exposition itinérante « Aire de rêves »**, à partir de l'Hôpital Robert Debré (AP-HP) le 27 septembre 2010.

Douze artistes de tous horizons ont travaillé sur l'univers des rêves. Ils ont chacun élaboré une maquette, aboutissement d'une réflexion menée autour de l'aménagement d'un espace de détente destiné aux jeunes patients. Chaque patient, soignant ou visiteur est appelé à voter pour son œuvre préférée. Pour chaque vote, 1 euro sera reversé à l'Association Petits Princes, dont la vocation est de réaliser les rêves d'enfants gravement malades. De plus, l'espace rêve gagnant sera réalisé dans l'établissement de soins ayant récolté le plus de votes.

Cette exposition itinérante vivra dans l'espace et le temps et animera une quinzaine d'établissements de soins, ainsi que les sites B. Braun en France, jusqu'à juin 2011.

D'après un communiqué de presse de B. Braun

Créer une collection unique de modèles pour vaincre le cancer colorectal, objectif atteint pour le projet CReMEC labellisé par Medicen Paris Region

Le projet de R&D collaboratif CReMEC (Centre de Ressource de Modèles Expérimentaux de Cancer), l'un des premiers projets labellisés par le pôle de compétitivité mondial **Medicen Paris Region**, en 2005, est arrivé à terme et a permis la création d'une collection complète de 54 modèles de cancers colorectaux humains. Ces modèles contribueront à accélérer le développement de nouvelles thérapies contre cette maladie qui touche plus de 400 000 personnes chaque année en Europe.

Le programme CReMEC allie **4 entreprises - Ipsen, Oncodesign (porteur du projet), sanofi-aventis, l'Institut de Recherches Servier** – à 10 équipes académiques du Cancéropôle Ile-de-France issues de l'AP-HP, du CNRS, de l'INSERM, de l'Institut Curie, de l'Institut Gustave-Roussy et de l'Université Paris VII Diderot.

Des répercussions économiques notables

Ce projet a permis le recrutement de neuf post-doctorants et celui d'un chef de projet pour mener à bien le programme CReMEC.

D'après un communiqué de presse de Medicen Paris Region.

GSK en Urologie, être acteur de l'avenir



À l'occasion de la 6^{ème} Journée Nationale de la Prostate, le 15 septembre 2010, le laboratoire GlaxoSmithKline a présenté son **programme d'accompagnement en tant que partenaire de l'Urologie**.

L'expertise de GSK en Urologie concerne aussi bien le rein, la prostate, la vessie que la sphère uro-génitale et vise diverses pathologies (HBP, cancer de la prostate avec le dutastéride -**Avodart**[®], cancer du rein métastatique avec le pazopanib-**Votrient**[®], éjaculation précoce...).

Le partenariat de GSK en Urologie va se manifester par:

- la mise en place (dès le congrès de l'AFU) d'une enquête au niveau national avec, pour objectif, de faire un état des lieux
- l'organisation de réunions d'échanges entre les urologues d'une part (2010-2011) et entre les urologues et les MG d'autre part (2011)
- la publication (en 2011) d'un Livre Blanc
- Un journal pour les patients en salle d'attente
- Un Atlas interactif en urologie, entre médecin et patient

D'après un communiqué de presse de GSK



Bilan à 6 ans du "diagnostic en 1 jour" du cancer du sein à l'Institut Gustave Roussy

En mars 2004, une première journée hebdomadaire de « **diagnostic en 1 jour** » du cancer du sein a été mise en place par le Dr Suzette Delaloge, cancérologue et responsable du Comité de Pathologie mammaire à l'Institut de cancérologie Gustave Roussy (IGR, Villejuif). Avec 6 ans d'expérience et près de 9.000 femmes vues dans le cadre de cette organisation, l'IGR détient l'une des plus grandes expériences mondiales en la matière. Cette organisation pionnière en France est destinée aux femmes ayant une suspicion de cancer du sein suite à une mammographie réalisée en ville. L'objectif de cette journée est de réduire le temps de doute et l'errance diagnostique.

Le **Dr Delaloge** a réalisé un bilan chiffré des 6 années d'expérience de cette organisation. Parmi les 8.896 femmes vues dans le cadre de cette journée, les données de 7.653 d'entre elles ont été analysées. Sur cette série, 75% des femmes ont eu leur diagnostic dans la journée, et 25% des femmes ont attendu une médiane de 15 jours pour obtenir un résultat définitif, car les résultats obtenus le jour même ne pouvaient trancher, ou bien parce que le délai pour réaliser, lire et analyser une biopsie sous échographie ou une macrobiopsie stéréotaxique est plus long.

La sensibilité et la spécificité diagnostiques de la journée diagnostique étaient toutes deux élevées, à 97,9% et 99,8% respectivement.

Dans l'ensemble, les patientes étaient satisfaites de leur expérience de cette journée de « diagnostic en 1 jour », avec 90% déclarant une bonne à excellente satisfaction.

A partir du 28 septembre 2010, l'Institut met en place une seconde demi-journée hebdomadaire de « diagnostic en 1 jour » de cancer du sein dédiée aux femmes ayant besoin d'une prise en charge diagnostique urgente, en présence d'une tumeur de grande taille par exemple, ou en cas de grossesse en cours, ou bien encore en présence d'une inflammation du sein.

Cette lutte contre le cancer du sein menée à l'IGR a reçu pour la 2^{ème} fois le soutien de la **marche-course caritative Odyssée Paris 2010** (17000 participants) (dont une Team IGR de 1000 personnes) pour collecter 200 000 €.

D'après un communiqué de presse de l'IGR



Dr Thomas Tursz
Directeur de l'IGR