

RéfleXions

en Médecine Oncologique

43

décembre
2010
Tome 7



Mise au point

Les cancers du sein Triple négatif
une revue de la littérature



Savoir prescrire

Savoir Prescrire...
le sorafénib (Nexavar®)



Symposium IGCS

La trabectédine
Yondelis®

Spécial
"Congrès"

l'essentiel de :

MASCC
ESMO
AFU

ISSN : 1767-655X



RÉDACTEURS EN CHEF

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris
Daniel BRASNU, HEGP, Paris
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris
Jean-Yves BLAY, Lyon
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse
Charles CHAPRON, Cochin, Paris
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris
Bernard CORTET, Lille
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris
Daniel DUSSE, Cochin, Paris
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris
Martin HOUSSET, HEGP, Paris
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris
Jerzy 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

SOMMAIRE

MISE AU POINT

- 5 Les cancers du sein Triple négatif
une revue de la littérature — Mario Campone et al.

SAVOIR PRESCRIRE

- 14 Savoir Prescrire...le sorafénib (Nexavar®) — F. Goldwasser, P. Boudou-Rouquette

CONGRÈS MASCC : L'ESSENTIEL

- 20 MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), Vancouver 24-25 juin 2010
morceaux choisis — Mario Di Palma

ESMO : L'ESSENTIEL

- 22 35^{ème} congrès de la Société européenne d'Oncologie Médicale ESMO :
les cancers bronchiques non à petites cellules — A. Cessot, F. Goldwasser
26 FOCUS sur le cancer colorectal — J. Michels, R. Coriat
29 Onco urologie (ESMO - Milan 8-12 octobre 2010) — L. Albiges, Ch. Massard
31 Cancer du sein — Johanna Wassermann
34 Actualités thérapeutiques Boehringer (samedi 9 octobre 2010) — Anatole Cessot

AFU (ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE) : L'ESSENTIEL

- 36 Actualité thérapeutique (Symposium) — Karelle Goutorbe
38 Stratégies thérapeutiques du cancer de la prostate
résistant à la castration — Thierry Lebreton
40 Cancer de la prostate :
vous avez dit une maladie chronique ? (Symposium) — K. Goutorbe
42 Innovation dans le diagnostic et le traitement
du cancer de la prostate (Symposium) — Karelle Goutorbe

SYMPOSIUM - IGCS

- 43 La trabectédine - Yondelis® - Pharma Mar - IGCS 2010 :
International Gynecologic Cancer Society (23-26 Octobre 2010- Prague) — Patricia Pautier

INDUSTRIE

- 45 Mundipharma : redonner de la vie au temps... à l'enquête PainSTORY

30 ABONNEMENT

COMITÉ DE RÉDACTION

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

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

Les cancers du sein Triple négatif une revue de la littérature

MARIO CAMPONE^(1,2), EMMANUELLE BOURBOULOUX⁽¹⁾, BERTON-RIGAUD⁽¹⁾,
SOPHIE SADOT⁽¹⁾, JEAN SÉBASTIEN FRENEL⁽¹⁾, PHILIPPE JUIN⁽²⁾.

1 : Centre René Gauducheau, Saint Herblain-Nantes

2 : Centre de Recherche en Cancérologie, UMR-INSERM 892, Quai Moncousu Nantes

Introduction

Le cancer du sein est une maladie hétérogène qui définit plusieurs entités qui se caractérise selon des données morphologiques, moléculaires et fonctionnelles. Depuis plusieurs années nous classons les cancers du sein selon leur type histologique, le grade, l'expression des récepteurs hormonaux (RH : ER et/ou PR) et de la protéine et/ou de l'oncogène HER2 (surexpression et/ou amplification).

Dans notre pratique quotidienne, nous avons rationalisé nos indications thérapeutiques selon une classification phénotypique pronostique et prédictive de réponse au traitement. Nous pourrions alors qualifier cette classification de « classification phénotypique pragmatique ». Nous identifions un sous-type HER2, un sous type RH+ et un sous-type triple négatif (TN). Le sous-type TN se caractérise par une absence d'expression du récepteur HER2 et des RH. Il n'existe cependant, de traitements spécifiques que pour les sous-types tumoraux HER2 (trastuzumab, lapatinib) et RH (les SERM, SERD et anti-aromatases). La seule option thérapeutique pour le sous-type TN est la chimiothérapie.

Les travaux de Perou (*Perou CM et al. 2000*) et de Sorlie ont démontré que cette hétérogénéité n'est pas uniquement morphologique mais aussi moléculaire. Cette classification moléculaire, actualisée par Lim (*Lim et al. 2009*), définit deux sous-classes ER+ (*luminal A et B*) et trois sous-classes ER- (*claudin-low, basal like normal like, HER2*).

Des études ont établi une correspondance entre cette classification moléculaire et la « classification phénotypique pragmatique ». Il a été ainsi démontré que les tumeurs basal-like (BL) présentaient un phénotype TN (BLTN). Cependant cette correspondance n'est pas parfaite. Toutes les tumeurs BL ne sont pas TN et toutes les tumeurs TN ne sont pas BL. Il

existe au sein du sous-type TN une importante hétérogénéité. La finalité de cet article est de faire le point sur nos connaissances actuelles sur le cancer du sein dit TN tant d'un point descriptif (épidémiologique, morphologique, moléculaire) que thérapeutique.

Définition du sous-type Triple négatif

Qu'est-ce qu'un cancer du sein Basal Like?

La glande mammaire est constituée principalement de deux couches cellulaires. Une couche interne épithéliale bien différenciée dite luminale et une couche externe dite basale.

Ces cellules se différencient par l'expression de marqueurs spécifiques.

Les cellules lumineales expriment les cytokératines (CK), de faible poids moléculaire comme les cytokératines 7, 8, 18, 19 mais aussi MUC1, *alpha-6-integrin*, BCL2, ER, PR, GATA3 et les molécules d'adhésion épithéliales (*Emad A Rakha, Jorge S Reis-Filho, et Ian O Ellis 2008*).

Les cellules basales expriment des marqueurs myoépithéliaux comme les CK de haut poids moléculaire comme les CK5/6, CK14, CK17, la vimentine, HER1, mais aussi la *p-cadherine*, la *fascine*, la *caveoline 1 et 2* et *alphaβ-cristaline* (*Emad A Rakha et Ian O Ellis 2009*). L'expression de ces gènes a été identifiée dans le sous-type BL de la classification moléculaire d'où sa dénomination (*Sorlie et al. 2001*).

Le sous-type BL, selon la classification moléculaire représente 15% de l'ensemble des cancers du sein. Il survient souvent chez des femmes jeunes. Phénotypiquement ces tumeurs

n'expriment ni les RH, ni HER2 (C M Perou et al. 2000); (Sørlie et al. 2001) (Torsten O Nielsen et al. 2004) (Zhiyuan Hu et al. 2006). Elles sont associées à une expression de p53 dans 85% des cas (Sørlie et al. 2001) (Calza et al. 2006) à un indice de prolifération élevé (C M Perou et al. 2000); (Sørlie et al. 2001) (Therese Sørlie et al. 2003) (Zhiyuan Hu et al. 2006) (Arriola et al. 2007) et à une expression de HER1 dans plus de 60% des cas (J S Reis-Filho et al. 2006) (Jorge S Reis-Filho et al. 2005) (Torsten O Nielsen et al. 2004).

Morphologiquement les cancers BL se caractérisent par un grade histologique élevé, un indice mitotique élevé, la présence d'une nécrose centrale, d'un aspect en carte de géographie et d'un infiltrat lymphocytaire (J S Reis-Filho et al. 2006) (L. G. Fulford et al. 2006) (Sunil R Lakhani et al. 2005) (Chad A Livasy et al. 2006) (Tsuda et al. 1999) (Tsuda et al. 2000). Il a été démontré que les carcinomes métaplasiques et médullaires du sein présentent dans plus de 90% un phénotype BL (J. Jacquemier et al. 2005) (Vincent-Salomon et al. 2007). Les cancers du sein BL sont de très mauvais pronostic. (Abd El-Rehim et al. 2005) a démontré que l'expression des CK dites basales, était un facteur pronostique indépendant de la taille, du grade histologique ainsi que du statut ganglionnaire tumorale.

En comparaison aux autres sous-types de cancer du sein, l'incidence des métastases cérébrales et pulmonaires est plus fréquente que dans les autres sous-types (Laura G Fulford et al. 2007) (Hicks et al. 2006) (Tsuda et al. 1999) (Rodríguez-Pinilla et al. 2006).

■ Qu'est ce qu'un cancer du sein Triple négatif?

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit d'une définition phénotypique. L'incidence des cancers du sein TN varie entre 10 et 17% selon les séries et selon les méthodes pour définir le seuil de positivité et de négativité, de l'expression des RH et de HER2 (Carey et al. 2007) (Dent et al. 2007) (Bauer et al. 2007) (Bruce G Haffty et al. 2006) (E. A. Rakha et al. 2007) (Lyndsay N Harris et al. 2006).

L'incidence des cancers du sein TN, comme les cancer du sein BL, est plus importante chez les femmes jeunes, < 50 ans, (Dent et al. 2007) (Bauer et al. 2007) (Bruce G Haffty et al. 2006) (E. A. Rakha et al. 2007) (Lyndsay N Harris et al. 2006) et d'origine afro-américaine (Bauer et al. 2007) (Bruce G Haffty et al. 2006) (Morris et al. 2007). Il s'agit de cancers agressifs, de mauvais pronostic s'illustrant par un risque important de rechute dans les 3 premières années et de décès dans les 5 premières années après le diagnostic initial (Dent et al. 2007) (LG Fulford et al. 2007) (Lyndsay N Harris et al. 2006).

D'un point de vue morphologique les cancers du sein TN sont de grade histologique élevé. Dans l'étude rapportée par (Dent et al. 2007) 10% des cancers TN présentaient un grade I histologique.

Concernant l'envahissement ganglionnaire des résultats discordants ont été rapportés. Dans certaines études, il existe une corrélation entre le phénotype TN et l'envahissement ganglionnaire (Dent et al. 2007) (W. D. Foulkes et al. 2003).

■ Cancer du sein Triple négatif et Cancer du sein Basal Like, synonymes ?

A ce jour il n'existe pas de consensus international pour définir le sous-type BL. D'un point de vue scientifique la seule définition du cancer du sein BL est une définition moléculaire.

Dans notre pratique quotidienne, il nous est difficile, pour de multiples raisons techniques, de rationaliser nos stratégies thérapeutiques sur cette classification moléculaire. D'où le fait qu'il soit nécessaire d'établir « une signature phénotypique » la plus spécifique et la plus sensible.

TO Nielsen et al. (2004) a proposé une signature phénotypique basée sur la recherche de l'expression en HIC de CK5/6, HER1 et/ou de c-Kit et la perte de l'expression de ER, et HER2. Cette signature a une spécificité de 100% mais une sensibilité de 76%. L'analyse du statut, en HIC, de ER, PR et HER2 des cancers du sein classés selon la classification moléculaire démontre que 15 à 24% des cancers du BL expriment au moins l'un de ces marqueurs. De même, deux études ont étudié l'expression de HER1 et de CK5/6 sur des tumeurs TN. La positivité de HER1 et CK5/6 varient entre 56 à 84 % (EA Rakha et al. 2007) (Tischkowitz et al. 2007). Par conséquent, le sous-type TN est un sous type hétérogène qui regroupe plusieurs entités.

■ Cancer du sein Triple négatif/Basal Like et mutation BRCA1 : le phénotype BRCANESS ?

Il existe une certaine cohérence à définir un lien entre les cancers du sein TN, BL et la voie BRCA1 (N C Turner et J S Reis-Filho 2006) (Nicholas Turner, Andrew Tutt, et Alan Ashworth 2004).

La majorité des cancers du sein des patientes présentant une mutation du gène BRCA1 (familiale), présente un aspect morphologique de type TN ou TNBL (T Sørlie et al. 2003) (SR Lakhani et al. 2005) (BG Haffty et al. 2006) (WD Foulkes et al. 2004a) (WD Foulkes et al. 2003).

Les mutations somatiques de BRCA1 sont considérées comme des événements rares. Kandel et al (2006) rapporte dans sa série, une incidence de la mutation somatique de BRCA1 chez 40% des patientes présentant un cancer du sein TN. Mais, au-delà des mutations de BRCA1, dans environ 30% des cas sporadiques (Thompson et al. 1995), le gène peut être dérégulé par perte ou diminution de l'expression de son ARNm ou de la protéine, aboutissant à l'absence de sa fonctionnalité. Les mécanismes impliqués peuvent être épigénétiques (méthylation du site promoteur) ou par dysfonctionnement de la régulation de la voie BRCA1 (N C Turner et al. 2007).

On définit ainsi le concept de phénotype BRCANESS. Le phénotype BRCANESS sous entend que la voie BRCA1 est une voie addictive non oncogénique. Ceci permet de comprendre que l'activation par cette voie dominante va induire des signaux opposés (pro-apoptotiques, anti-apoptotiques, prolifération ou arrêt cellulaire), mais que seuls les signaux de prolifération et de survie cellulaire seront prépondérants. Cette voie oncogénique dominante représente le « talon d'Achille » de la cellule tumorale (G Evan et Littlewood 1998) (Gerard I Evan 2006).

Nous verrons plus loin dans notre exposé que cette fragilité est mise à profit en clinique par le développement d'agents thérapeutiques (inhibiteurs de kinase) qui vont inhiber cette voie « addictive ».

■ Cancer Triple négatif un modèle d'instabilité génomique ?

Les cancers TN se caractérisent biologiquement par une instabilité génomique.

La cellule somatique au cours du processus du cycle cellulaire va se diviser tout en dupliquant son matériel génétique. La cellule mère va donner naissance à deux cellules filles qui vont hériter fidèlement du même patrimoine génétique.

Cette transmission met en jeu des voies impliquant la réplication et la réparation de l'ADN. Les mécanismes de réparation de l'ADN sont représentés par *base excision repair (BER)*, *nucleotide excision repair (NER)*, *non homologous and joining repair (NHEJ)* et *homologous recombination (HR)*. La régulation du cycle cellulaire et l'intégrité du génome sont couplées par les mêmes mécanismes de surveillance.

Ces voies de régulations ne sont pas uniquement impliquées dans la réponse aux dommages de l'ADN ou à l'arrêt du cycle cellulaire mais aussi dans l'adressage des protéines de réparation de l'ADN au niveau du site du dommage, la composition chromatinienne, la taille des télomères et dans l'induction de la mort cellulaire (Zhou et Elledge 2000).

La réponse aux dommages de l'ADN va mettre en jeu une voie de transduction médiée par des transducteurs, des effecteurs et des senseurs. Quatre classes de transducteurs ont été identifiées à ce jour. La première classe est constituée par les protéines de la famille *phospho-inositide kinase (PIK)*, *ataxia telangiectasia mutated (ATM)* et *ATM-rad3-related (ATR)*, la famille des protéines *checkpoints kinases 1 (Chk1)* et *2 (Chk2)* et enfin, par la famille des protéines *BCRT-repeat-containing protéine*. Le rôle de chacune de ces protéines n'est pas totalement élucidé. Les effecteurs exécutent leurs fonctions de réparation de l'ADN. Ces protéines incluent les substrats des protéines *PIK* et *CHK* comme BRCA1, Nbs1, p53 et Cdc25c. Les protéines senseurs qui vont initier la réponse aux dommages de l'ADN sont la *poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)* et *DNA-proteine-kinase (ADN-PK)*. Les gènes impliqués dans

la réparation de l'ADN jouent un rôle déterminant dans le maintien de l'intégrité du génome (Kinzler et Vogelstein 1997). A l'inverse de la cellule somatique, la cellule tumorale présente une grande instabilité génomique (mutation, délétion, réarrangement chromosomique) qui se traduit par une augmentation spontanée des dommages à l'ADN et d'un degré de stress réplicatif augmenté (Hartwell et Kastan 1994).

Ce niveau d'instabilité est lié à en grande partie à un niveau constitutif de dommage à l'ADN endogène ce qui va induire l'activation de la voie de réponse de dommage à l'ADN. Les niveaux élevés de dommages à l'ADN observés dès les stades précoces tumoraux sont liés à plusieurs facteurs.

Le premier facteur est le raccourcissement des télomères et une activité de la télomérase non suffisante (Maser et DePinho 2002).

Il a été démontré que l'activation d'un oncogène, par des mécanismes d'hyper-réplication, dans les lésions précancéreuses pouvait induire des cassures doubles brins et donc de l'instabilité génomique (Di Micco et al. 2006).

Enfin, la mutation des gènes impliqués dans le programme de réparation de l'ADN (ATM, Chk1, BCRA1, BCRA2,.....) peut conduire à une augmentation des dommages de l'ADN, une progression inappropriée du cycle cellulaire et une instabilité génomique (Harper et Elledge 2007; (Negrini, Gorgoulis, et Halazonetis 2010).

Dans une cellule normale les dommages liés à l'ADN induisent un arrêt de prolifération et une mort cellulaire par sénescence ou par apoptose. Quant à la cellule cancéreuse, elle évolue en continuant à se répliquer, surmontant l'arrêt de la prolifération induit par les dommages à l'ADN sans nécessairement diminuer la cause de ces dommages.

De ces constatations, nous pouvons supposer que tout agent cytotoxique qui induit des dommages à l'ADN doit avoir une certaine efficacité.

■ En somme

En essayant de définir morphologiquement le sous-type TN nous constatons qu'il s'agit d'un sous type hétérogène qui regroupe plusieurs entités dont l'entité BL (TNBL), l'entité BRCANESS (TNBRCANESS) et les entités TN non BL (TNNBL). L'instabilité génomique représente une voie addictive oncogénique qui est mise à profit par la cellule néoplasique pour favoriser les signaux de prolifération et de survie. Mais elle représente, comme nous l'avons décrit plus haut, son « Talon d'Achille ». Par conséquent nous pouvons supposer que tout agent thérapeutique cytotoxique qui induira des dommages à l'ADN ou bien tout cytostatique qui va favoriser les signaux d'arrêt de prolifération et de mort cellulaire, doit avoir une certaine efficacité.

Les traitements

Nous venons de voir qu'il n'existe pas de consensus concernant la classification phénotypique des cancers TN, tout comme il n'existe pas de standard dans la prise en charge de ces cancers

Les agents cytotoxiques



En situation néoadjuvante : modèle de chimiosensibilité

Le pronostic des cancers TN, par rapport aux autres sous-types, demeure péjoratif, que ce soit en terme de survie sans rechute ou de survie globale (Sørlie et al. 2001). Mais il n'en demeure pas moins que les cancers du sein TN semblent être très chimiosensibles comme le démontrent les études en néoadjuvant.

De nombreuses études ont en effet démontré que les TN avaient des taux de réponse complète histologique (pCR) plus importants que les autres sous-types de cancer du sein non-Triple Négatif (n-TN). Mais le paradoxe est que cela ne se traduit pas en termes d'amélioration de la survie globale.

Une première étude rétrospective (1985-2004) rapportée par le MD Anderson a comparé le taux de pCR, la PFS et la survie globale à 3 ans chez 1118 patientes présentant un cancer du sein TN (23%) vs n-TN (Liedtke et al. 2008). Le taux de pCR est significativement plus important chez les patientes TN que chez les patientes n-TN (22% vs 11%). Mais il n'existe pas d'amélioration de la PFS (63% vs 76%) ni de la SG (74% vs 89%) à 3 ans, à l'exception des patientes en pCR (94% vs 98%).

La deuxième étude rétrospective (1988-2005) rapportée par le même groupe, confirme les résultats précédents (Guarneri et al. 2006). Le taux de pCR est de 22,4% chez les patientes TN (n=317) versus 8% chez les patientes n-TN.

Les résultats de ces deux études sont confortées par d'autres (tableau1).

Dans la plus part de ces études le nombre de patientes analysées était moindre et d'autre part le statut HER2 n'était pas déterminé (Ring et al. 2004)(von Minckwitz et al. 2008)(Bear et al. 2003). Quand il était défini, les patientes étaient classées en ER+ vs ER- et non en TN vs n-TN (Colleoni et al. 2010).

ETUDE	NOMBRE DE PATIENTE (N)	PCR ER+ (%)	PCR ER- (%)
Ring et al	435	8,1	21,6
Colleoni et al	399	7,6	33,3
Bear et al	2411	AC=5,7 AC-D=14,1	AC=13,6 AC-D=22,8
Von- Minckwitz	913	6,2	22,8

L'analyse des études précédente était basée sur la description morphologique des sous-types tumoraux. Mais deux études ont été rapporté à partir de l'analyse moléculaire des sous-types.

L'étude de (Rouzier et al. 2005) rapporte un taux de pCR de 45% chez les patientes présentant un cancer de type BL et de 6% pour les cancers du sein de type luminal (n=30) après un traitement comprenant 12 semaines de paclitaxel suivis de 4 cycles d'AC.

Carey et al. (2007) rapporte un taux de pCR respectivement de 27% pour le type BL, 36% pour le type HER2 et de 7% pour le type luminal après 4 cycles d'AC délivré avant la chirurgie. Les 107 patientes analysées dans cette étude étaient répartie de la manière suivante : sous-types moléculaire BL, n=32%, HER2, n=10% et luminal, n=58%. En terme de DFS et la SG, elle démontre que le risque de rechute et de décès est plus important pour les patientes présentant un profil moléculaire BL par rapport aux patientes HER2 ou luminal.



Existe-t-il un agent de chimiothérapie qui serait plus efficace dans les cancers TN ?

Comme nous l'avons décrit plus haut tout agent qui induit des dommages à l'ADN doit avoir une certaine efficacité.

> Les anthracyclines

La place des anthracyclines dans la prise en charge des patientes TN reste controversée au regard des études publiées. En théorie, il s'agit d'une drogue idéale conte tenu de sa cible thérapeutique, la Topoisomérase II (Topo II). Elle est impliquée dans la réparation de l'instabilité génomique. Il semble exister une corrélation entre les TN et une surexpression de la Topo II, alors que l'amplification est exceptionnelle (David S P Tan et al. 2008) (Mueller et al. 2004). Cette surexpression est la conséquence des signaux de prolifération qui régulent son expression.

Une première étude rétrospective (analyse conjointe de deux études néoadjuvantes prospectives) est rapportée par Le Tourneau et al (2007). Ces études ont comparé le FEC (Epirubicine=100mg/m² ; 5-fluoro-uracil=500mg/m² ; cyclophosphamide=500mg/m²) au FAC (Doxorubicine=700mg/m² ; 5-fluoro-uracil=700mg/m² ; cyclophosphamide=700mg/m²). Il rapporte un taux de pCR de 29% chez les patientes présentant une tumeur TN comparé à un taux de 13% chez les patientes n-TN.

Il semblerait que le schéma FAC (47%) intensifié augmente le taux de pCR par rapport à un schéma FEC (13%). Cependant cette augmentation du taux de pCR peut être aussi lié à la dose-intensité du cyclophosphamide du bras FAC.

(Bidard et al. 2007) rapporte des résultats qui confirment les précédents. Le taux de pCR est de 17% chez les patientes présentant une tumeur TN (n=120) et de 4% chez les patientes avec une tumeur n-TN (n=173).

Que nous apprennent les méta-analyses qui ont posé la question à quelles patientes (RH, HER2, TN) bénéficient les schémas adjuvant avec anthracyclines ? Pour (Gennari et al. 2008) et (Dhesy-Thind et al. 2008) seules les patientes présentant le sous-type HER2.

Di Leo et al (2009) démontre qu'un schéma par anthracycline diminue le risque de rechute de 33% par rapport à un schéma par CMF. Mais s'agit il d'un bénéfice lié aux seules anthracyclines ou bien à la combinaison avec le cyclophosphamide ou encore au cyclophosphamide seule ?

Car les résultats rapportés par le groupe coopérateur Canadien sont en contradiction avec ceux publiés par Di Leo. L'étude MA5 a comparé le CMF au FEC en situation adjuvante chez des patientes (n=710) non ménopausées et présentant un cancer du sein pN+ (Cheang and al. 2009). Chez les patientes présentant le sous-type TNBL (défini en IHC) le CMF (OS=71%) diminue à 5 ans le risque de décès par rapport au FEC (OS=51%) mais cette différence est similaire dans le sous-type TN non BL (OS= 65% vs 63%). Tout comme dans l'étude rapportée par Le Tourneau, cette différence doit s'expliquer par la dose-intensité du cyclophosphamide dans le schéma CMF.

Chez les patientes présentant un phénotype BRCAness (mutation constitutionnelle ou sporadique) : quid de la sensibilité aux anthracyclines ? Une étude conduite chez 55 patientes TN (n=12 BCRA1 mutation constitutionnelle vs n=43 mutation sporadique) rapporte un taux de pCR de 17% chez les patientes présentant une mutation constitutionnelle comparé à un taux de pCR de 42% en cas de mutation sporadique avec un schéma FEC (6 cycles) administré en situation néoadjuvante (T. Petit et al. 2007).

Bien qu'il existe des données biologiques pour définir les anthracyclines comme une drogue majeure dans la prise en charge des TN, les données cliniques ne semblent pas le démontrer.

> Les taxanes

Le bénéfice des taxanes dans la prise en charge du cancer du sein n'est plus à démontrer mais qu'en est-il dans le sous groupe TN ?

Les résultats des études cliniques, comme pour les anthracyclines, ne permettent pas de conclure de manière univoque. L'étude BCIRG 001 (6FAC vs 6TAC ; patientes pN+) semble démontrer (analyse rétrospective, centralisé en HIC) qu'en terme de DFS à 3 ans, le sous type TN (67%) est de plus mauvais pronostic que les sous-types HER2 (68%), luminal B (82%) ou A (91%). Le TAC est supérieur au FAC en terme de DFS à 3 ans pour le sous type TN (73,6% vs 60%) (Hugh et al. 2009).

L'étude CALGB 9344 (4AC vs 4AC->Paclitaxel ; patientes pN+) démontre que les patientes présentant un sous-type luminal bénéficient, plus en terme de DFS et OS de l'adjonction du paclitaxel que les patientes présentant un sous-type HER2+ ou ER-/HER2- (Hayes et al. 2007).

L'étude PACS 01 (6FEC 100 vs à 3 FEC 100->3 Docetaxel ; patiente pN+) démontre que l'adjonction du docetaxel au FEC n'améliore ni la DFS, ni la survie globale des patientes TN (DFS=68,1% ; OS=87%) par rapport aux patientes n-TN (DFS=80,5% ; OS=91%) (Frédérique Penault-Llorca et al. 2009).

L'étude TACT ne démontre aucun bénéfice de l'adjonction du docetaxel dans le groupe HER2-/ER- (Paul Ellis et al. 2009). Au regard de ces résultats, comme nous l'avions indiqué au début de ce chapitre nous ne pouvons tirer aucune conclusion sur le bénéfice des taxanes dans la population TN.

> Les sels de platines

Le rationnel d'utilisation des sels de platine dans la prise en charge des tumeurs TN est lié à la capacité de ces agents à induire des dommages à l'ADN double brin, irréversibles, tout particulièrement en cas de déficit BRCA.

Des études cliniques ont été conduites en monothérapie, en situation néoadjuvante, chez des patientes présentant des mutations constitutionnelles de BRCA1.

Une première étude a inclus 25 patientes présentant une mutation de BRCA1 dont 80% étaient TN. Le taux de pCR après 4 cycles de cisplatine (75 mg/m², toute les 3 semaines) était de 72% (Gronwald et al.2009). (Byrski et al. 2010) rapporte les résultats d'une étude rétrospective qui a identifier à partir d'un registre de 6903 patientes, 102 femmes avec une mutation BRCA1 et qui avaient bénéficié d'un traitement de chimiothérapie néoadjuvante : CMF, AC, FAC, doxorubicine ou sels de platine. Les auteurs rapportent un taux de pCR de 83% avec les sels de platine (n=12) alors qu'il n'est que 7% avec le CMF, de 22% avec AC, 21% avec le FAC et de 8% avec AT. Qu'en est-il dans le cadre d'une population TN sans mutation constitutionnelle de BRCA1 ?

Le Dana Farber Institute a conduit une étude, en situation néoadjuvante, chez 28 patientes présentant une tumeur TN (Silver et al. 2010). Les patientes recevaient 4 cycles de cisplatine (75 mg/m²) toute les 3 semaines. Le taux de pCR est de 21%.

Sirohi et al. (2008) rapporte leurs résultats à long terme avec une chimiothérapie à base de platine pour les TN. Cette étude rétrospective a inclus 98 patientes recevant une chimiothérapie à base de sels de platine en situation adjuvante, néo-adjuvante ou localement avancé. Le taux de réponse complète de 88% vs 51% pour les n-TN, une SG à 5 ans de 64% vs 85% pour les n-TN. En situation localement avancé un schéma avec sels de platine améliore le taux de RO (41% vs 31%) et de SG (6 mois vs 4 mois).

Peut-on augmenter l'indice thérapeutique du cisplatine en l'associant à d'autres agents de chimiothérapie ?

Il semblerait que oui, comme le démontrent les études de phase II conduites en association avec le paclitaxel/épirubicine (Frasci et al. 2009) ou bien l'épirubicine/5Fluoro-uracil perfusion

continue->paclitaxel (*Torrise et al. 2008*). Le taux de réponse complète étant respectivement de 65% et 43%.

> La capécitabine

Comme pour les précédents agents aucune étude prospective n'a été conduite dans la population TN.

Que ce soit en situation adjuvante ou en situation métastatique les données cliniques nous laissent supposer que la capécitabine n'est pas l'agent optimal des tumeurs TN.

L'étude adjuvante du CALGB49907 (capécitabine vs AC ou CMF ; patientes âgées de plus de 65 ans) a démontré que la traitement standard améliorerait la DFS et la survie globale par rapport à la capécitabine et tout particulièrement dans la population TN (*Muss et al. 2009*).

En situation métastatique, deux études de phase II ont été conduites chez des patientes en rechute après un traitement par anthracycline et taxanes. Les patientes étaient randomisées dans un bras capecitabine monothérapie vs l'association capécitabine plus ixabépilone. Ces deux études ont inclus 1712 patientes (*Rugo et al. 2008*). Une étude de sous groupe (TN= 208 vs n-TN= 549) démontre que la PFS est inférieure dans la population TN (1,7 mois) par rapport à la population générale (4,2 mois).

■ En somme

Nous venons de voir :

- que les drogues considérées comme des drogues majeures dans la prise en charge du cancer du sein bénéficient essentiellement à la population N-TN
 - que les données cliniques dont nous disposons pour les sels de platine sont encourageantes mais demandent à être validées par des études cliniques de phase III.
- Cependant il conviendrait de tester d'autres pistes basées sur les mécanismes de carcinogenèse des tumeurs TN.

■ Les agents non chimiothérapie

▶▶▶▶

Les anti-angiogéniques

> Le bévécizumab

L'angiogenèse joue un rôle critique dans le développement tumoral, l'invasion et le processus métastatique. Le médiateur clef est le VEGF. Il régule la prolifération des cellules endothéliales et la perméabilité des vaisseaux. Les TN se caractérisent par un indice de prolifération élevé ce qui nécessite de maintenir une néo-angiogenèse efficace (*WD Foulkes et al. 2004b*).

Des données cliniques démontrent un taux élevé de VEGF dans les tumeurs TN. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF. Son association avec les taxanes (paclitaxel ou le docetaxel) ou la capécitabine, améliore de manière significative la PFS par rapport à la chimiothérapie

seule. Cependant ceci ne se traduit pas par une amélioration de la survie.

L'étude E2100 est une étude de phase III qui a randomisé le paclitaxel seul à l'association paclitaxel plus bévécizumab chez des patientes présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique (1^{ère} ligne) (*Kathy Miller et al. 2007*).

L'association paclitaxel plus bévécizumab diminue le risque de rechute de 40% (HR=0,6; p<0,001) pour l'ensemble de la population alors que la réduction du risque dans la population TN (n=233) est de 52% (HR=48% ; p<0,0001).

L'étude AVADO est une étude de phase III randomisée qui a comparé le docetaxel seul à l'association docetaxel plus bévécizumab (selon deux schémas de dose : 7,5mg/kg et 15mg/kg) chez des patientes présentant les mêmes critères d'inclusion que l'étude E2100 (*Miles et al. 2008*). L'association docetaxel plus bévécizumab réduit le risque de rechute pour l'ensemble de la population (7,5mg/kg : HR=0,79, p=0,038 ; et 15mg/kg : HR=0,72, p=0,0099) tout comme dans la population TN (7,5mg/kg : HR=0,76 et 15mg/kg : HR=0,6).

A partir de ces résultats encourageants l'étude BEATRICE a été conduite en situation adjuvante dans la population TN.

> Les inhibiteurs de tyrosines kinases

Si le VEGF joue un rôle dans le maintien de la croissance des TN, le récepteur c-Kit joue un rôle tout aussi important. Les études de transcriptomique ont démontré que son gène était exprimé dans le type BL. L'imatinib mesylate est un puissant inhibiteur de Abl, Kit et du PDGF-récepteur. Des études cliniques ont été conduites, en monothérapie, mais sans résultats probants (*Modi et al. 2005; M Cristofanilli et al. 2008*). Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase agissant sur le VEGF-Récepteur (1, 2 et 3), le PDGF-récepteur, c-kit et CSF-1. Une étude de phase II a été conduite avec le sunitinib. Cette étude a inclus 64 patientes en échec après anthracyclines et taxanes. Le sunitinib était délivré à la dose de 50 mg/j en continue 4 semaines sur 6 (*Burstein et al. 2008*). Le taux de RO est de 11% pour l'ensemble de la population et de 15% pour la population TN (n= 20). Ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études cliniques d'enregistrement du sunitinib.

■ Les inhibiteurs de la transduction du signal : anti-HER1 et anti Src

Une surexpression de HER1 est souvent rapportée dans plus de 50% des TN et 72% des tumeurs BL. HER1 est impliqué dans les signaux de prolifération et de survie cellulaire. Cependant l'implication de HER1 dans la carcinogenèse mammaire reste débattue. Les résultats des études cliniques (anticorps monoclonal ou inhibiteur de tyrosine kinase) consistant à bloquer HER1 sont décevants.

> Les études avec le cetuximab

Le cetuximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le domaine extra-cellulaire de HER1.

L'étude TBCRC001 est une étude multicentrique de phase II randomisée, conduite chez 102 patientes présentant un cancer TN en situation métastatique (*Carey et al. 2008*). Les patientes recevaient soit la combinaison cetuximab plus carboplatine soit le cetuximab en monothérapie (400 mg/m², puis 250 mg/m² hebdomadaire) et à progression en association avec le carboplatine (AUC=3,3 semaine sur 4). Le taux de réponse dans le bras cetuximab seul était de 6 % vs 18% dans le bras combinaison et le bénéfice clinique (RO+SD> 6mois) respectivement de 4% vs 27%.

L'étude NO436 (étude de phase II) a évalué la combinaison cetuximab plus irinotecan chez des patientes métastatiques prétraitées par anthracyclines et/ou taxanes (*Hobday et al. 2008*). Le cetuximab était délivré à la dose de 400 mg/m² dose de charge puis 200 mg/m² hebdomadaire et l'irinotecan à la dose de 80mg/m² au jour 1 et 8 (cycles de 21 jours). Parmi les 19 patientes TN, les taux de RO et du bénéfice clinique sont respectivement de 18% et 27 % alors qu'ils sont de 0% chez les patientes n-TN (p non significatif).

> Les études avec les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase HER1.

L'erlotinib est le chef de file des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de HER1. L'étude N034 (étude de phase II) a été conduite chez 59 patientes présentant un cancer du sein métastatiques et prétraitées par anthracycline et/ou taxane (*Thome et al. 2007*).

L'erlotinib était délivré à la dose de 150 mg/j en continue associé à la gemcitabine 1000 mg/m² au jour 1 et 8 tous les 21 jours. Le taux de RO et du bénéfice clinique était de 25% pour la population TN comparé à 14% et 22% pour la population n-TN. Ce bénéfice clinique ne s'est pas traduit pas par une amélioration de la PFS ni de la SG dans la population TN (PFS=72J ; OS=227J) par rapport à la population n-TN (PFS=98J ; OS=738J).

> Les inhibiteurs de src

Src est une protéine tyrosine kinase impliquée dans la transduction du signal des signaux de prolifération, de survie et d'invasion. Src est impliqué dans la connexion de signaux de prolifération médiés par différentes voies de signalisation comme par exemple ER et HER1. Des données précliniques démontrent que dans TN, son inhibition pourrait être déterminante.

Deux études cliniques ont été conduites avec des Src inhibiteurs, le dasatinib et le bosutinib.

Le dasatinib est un inhibiteur à tyrosine kinase à large spectre. Il inhibe non seulement src mais aussi c-Kit, le PDGF-R, Bcr-Abl et *ephedrin receptor kinase*. En monothérapie et en

situation métastatique le taux de RO est de 4,7% avec un bénéfice clinique de 9,3% chez les patientes TN (*Finn et al. 2008*).

La deuxième étude a été conduite avec le bosutinib en monothérapie (étude de phase II). Elle a inclus 73 patientes présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique (19% étaient TN). En intention de traiter la PFS à 16 semaines pour l'ensemble de la population est de 39,6%. Pour les patientes RH+ (n=40) de 43,1%, patientes HER2+ (n=12) de 41,7% et pour les patientes TN (n=13) de 25,5% (*Campone et al. 2008*).

> Les Parp inhibiteurs ou comment inhiber la voie additive non oncogénique

D'un point de vue général, le concept de voie additive non oncogénique a été formulé par Elledge. Fait important, ces gènes et ces voies sont essentielles pour maintenir le phénotype oncogénique des cellules cancéreuses, mais ne sont pas nécessaires pour assurer la viabilité des cellules normales.

D'un point de vue purement thérapeutique, ces voies de dépendance sont autant de cibles potentielles qui induiront, lors de leur inhibition, la mort de la cellule tumorale selon le génotype tumoral sous jacent. Des études conduites chez la levure semblent étayer cette notion. Par exemple, certaines mutations impliquant des gènes régulant la prolifération cellulaire sont associées à certaines autres mutations.

Collins et al. (2007) rapporte pour une mutation donnée six mutations associées. Par conséquent, comme une tumeur présente plusieurs altérations génétiques, chacune de ces altérations ira de paire avec la perte de fonction d'un second gène qui induira un phénotype de survie.

La protéine de ce second gène devient alors une cible thérapeutique de choix. Les gènes impliqués dans les voies « additives » non oncogéniques sont de deux types : intrinsèques et extrinsèques.

Les gènes intrinsèques sont impliqués dans le maintien de l'autonomie de la tumeur (stress de réplication, stress mitotique, stress protéotoxique, stress métabolique et stress oxydatif) et les gènes extrinsèques (cellules du stroma et vasculaires) sont impliqués dans les interactions avec le microenvironnement. Selon ce modèle, il existe, en principe, deux approches pour exploiter cette dépendance et tuer sélectivement les cellules tumorales.

La première approche dite « de sensibilisation au stress », consiste à diminuer les signaux d'adaptation aux voies de stress. La cellule tumorale ne peut plus faire face aux signaux de stress, sous la dépendance de ses oncogènes et soit cesse de proliférer, soit initie son programme de mort cellulaire par apoptose ou nécrose.

La deuxième approche, dite « de surcharge au stress », vise à accentuer les signaux de stress oncogénique ce qui freine la

croissance ou la mort cellulaire. Ces deux approches vont perturber l'équilibre entre les signaux pro-et antiapoptotiques au détriment des cellules tumorales.

La polymérase poly-ADP-ribose (PARP1) est une enzyme qui est impliquée dans la réparation des cassures simple-brin (Bryant *et al.* 2005; Farmer *et al.* 2005). Nous savons que de nombreux agents cytotoxiques induisent des dommages à l'ADN.

Il est alors logique de penser qu'inhiber les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN va potentialiser l'effet de ces thérapeutiques. Ce propos est illustré par les cancers du sein présentant une mutation de BCRA1.

Ces tumeurs présentent une altération de la réparation de la recombinaison homologue de l'ADN. De plus, elles sont fortement dépendantes d'autres formes de mécanismes de réparation de l'ADN telles que la réparation par excision de base impliquant PARP1. En conséquence, ces cancers doivent être très sensibles aux inhibiteurs de PARP1. La dépendance des cancers présentant une mutation BRCA1, à l'activité de PARP1, fait actuellement l'objet d'études cliniques : le l'olaparib et le BSI-201.

L'étude de phase I avec le l'olaparib a démontré que cet agent était bien toléré et actif (Fong *et al.* 2009). Cette étude avait inclus manière préférentielle des patients une mutation constitutionnelle de BCRA1. L'étude de phase II a été conduite chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique et porteuses d'une mutation constitutionnelle de BCRA1. L'olaparib était délivré soit à la dose 100mgx é/j ou à la dose de 400mg x 2/j en monothérapie. Le taux de RO était de 38% pour l'ensemble de la population, 41% à la dose de 400mgx 2/j et de 22% à la dose de 100 x 2 mg/j. Il semble exister une corrélation entre la dose et la PFS car à la dose de 400mg x 2/j la PFS est de 5,7 mois et à la dose de 100 mg x 2/j la PFS est de 3,8 mois.

Le deuxième PARP inhibiteur qui est actuellement en développement clinique est le BSI.

Les résultats préliminaires sont si encourageants, que l'étude de phase III d'enregistrement est en cours. Effectivement, O'Shaughnessy *et al* (2009) a rapporté à l'ASCO 2009 et actualisé à San Antonio 2009, les résultats de l'étude pilote. Cette étude de phase II randomisée a inclus 116 patientes présentant un cancer du sein TN en situation localement avancé ou métastatique.

50 % des patientes avaient bénéficié d'un traitement adjuvant par anthracycline et taxane. Elles recevaient soit l'association carboplatine (AUC= 2)/gemcitabine (1000 mg/m² J1 et J8) ou bien l'association carboplatine/gemcitabine plus BSI (5,6mg/kg jour 1,4,8, 11) tous les 21 jours. Le taux de RO, le bénéfice

clinique, la PFS et la survie globale étaient en faveur de l'association chimiothérapie plus BSI.

	G/C (n=57)	G/C+BSI-201 (n=59)	HAZARD RATIO (95% CI)	P value
BC, %	21	62		0.0002
RO, %	16	48		0.002
Median PFS, mois	3.3	6.9	0.34 (0.20-0.58)	<0.0001
Median OS, mois	5.7	9.2	0.35 (0.19-0.65)	0.0005

Conclusion

Le cancer du sein est une maladie hétérogène tant d'un point de vue morphologique, moléculaire, que fonctionnelle.

Le sous-type BL est défini selon des critères moléculaires de génomique alors que le terme TN est un terme générique morphologique pragmatique pour notre quotidien.

Nous venons de voir que la définition morphologiquement du sous-type TN repose sur l'absence d'expression de HER et RH. Mais cette première approche ne reflète pas l'hétérogénéité de cette entité. Les TN regroupent en réalité plusieurs entités dont l'entité BL (TNBL), l'entité BRCANESS (TNBRCANESS) et les entités TN non BL.

Les TN sont probablement dépendantes des voies addictives non oncogéniques impliquant le stress réplcatif aboutissant à une instabilité génomique. Ce Talon d'Achille doit être mit à profit en thérapeutique.

En conséquence de quoi, tout agent qui induit des dommages à l'ADN doit avoir une action bénéfique. Or, nous avons vu qu'à l'exception des sels de platines ce n'est pas le cas. De nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur nos connaissances de la carcinogenèse des TN doivent nous orienter vers de nouvelles cibles et de nouveaux traitements ciblant l'angiogenèse, les acteurs impliqués dans les voies de transduction des signaux de prolifération (HER1 et src) ou des mécanismes de réparation de l'ADN.

Seul les antiangiogéniques et uniquement le bévaccizumab et les inhibiteurs de PARP semblent démontrer leur efficacité. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références en page 46

Savoir Prescrire...le sorafénib (Nexavar®)

FRANÇOIS GOLDWASSER ET PASCALINE BOUDOU-ROUQUETTE

Centre d'Etudes et de Recours sur les Inhibiteurs de l'Angiogenèse (C.E.R.I.A), oncologie, GH Cochin, Paris

Le sorafénib (Nexavar®, Bayer) est indiqué dans le traitement du **carcinome hépatocellulaire** non opérable et dans le traitement du **carcinome rénal** avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

Le sorafénib existe sous forme de comprimés pelliculés à 200 mg. La dose de Nexavar recommandée chez l'adulte est de 400 mg (2 comprimés) deux fois par jour, soit une dose totale journalière de 800 mg (4 comprimés par jour).

La tolérance et l'efficacité de Nexavar® ont été étudiées chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (HCC) et chez des patients atteints de carcinome rénal avancé (CR).

L'étude pivotale SHARP était une étude multicentrique, de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo conduite chez 602 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Les données concernant les patients atteints d'insuf-

fisance hépatique de score Child Pugh B sont limitées et un seul patient de score Child Pugh C a participé à l'étude. L'immense majorité des patients étaient en bon état général : 92% de PS 0-1.

Pharmacologie Moléculaire

Le sorafénib est un **inhibiteur multikinase** qui diminue la prolifération des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*. Il inhibe l'activité de cibles présentes dans les cellules tumorales (CRF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β). Les RAF-kinases sont des **sérine/thréonine**-kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β sont des récepteurs à activité **tyrosine**-kinase.

Pharmacologie clinique

Les connaissances de pharmacologie clinique sont essentielles à connaître car elles guident beaucoup de décisions pratiques en clinique : délai souhaitable

d'interruption avant une chirurgie, risques d'interaction médicamenteuse ou de sur-exposition, etc.. La biodisponibilité relative moyenne des comprimés de Nexavar® est de 38-49 %, ce qui explique la nécessité de prendre plusieurs comprimés par jour. Il est surtout important d'avoir à l'esprit la variabilité inter-individuelle qui conduit à ce qu'une même posologie ne se traduise pas nécessairement par une même exposition. L'absence de tout signe d'imprégnation et de tout signe de toxicité doit inviter le clinicien à s'interroger sur une possible sous-exposition. Le pic de concentration plasmatique du sorafénib est atteint en 3 heures. Après un repas riche en graisses, l'absorption du sorafénib est réduite de 30 % par rapport à une administration à jeun. Au-delà de 400 mg administrés deux fois par jour, les C_{max} et AUC moyennes du sorafénib augmentent mais non proportionnellement à la dose. *In vitro*, la **liaison aux protéines plasmatiques humaines du sorafénib est de 99,5 %**. En conséquence, le patient dénutri (hypo-albuminémie) est susceptible d'être surexposé à la dose standard et il existe un risque théorique de compétition avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques du sorafénib à l'équilibre sont atteintes en 7 jours, avec un rapport des concentrations moyennes maximales (pic) et minimales (résiduel) inférieur à 2. Le sorafénib est **métabolisé dans le foie**

Paramètre d'efficacité	Nexavar (N = 299)	Placebo (N = 303)	P-value	HR (IC95 %)
Survie globale (médiane, semaines [IC à 95 %])	46,3 (40,9-57,9)	34,4 (29,4-39,4)	0,00058*	0,69 (0,55-0,87)
Temps jusqu'à progression (TTP) (médiane, semaines [IC à 95 %])**	24,0 (18,0-30,0)	12,3 (11,7-17,1)	0,000007	0,58 (0,45-0,74)

Tableau 1 : Résultats d'efficacité à partir de l'étude III SHARP dans le carcinome hépatocellulaire
IC : intervalle de confiance ; HR : Hazard ratio (Nexavar versus placebo)

par un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, ainsi qu'une glucuro-conjugaison via l'UGT1A9.

La demi-vie d'élimination du sorafénib est d'environ 25 à 48 heures. Les formes conjuguées du sorafénib peuvent être scindées au niveau du tractus gastro-intestinal par des bactéries à activité glucuronidase permettant la réabsorption des formes non conjuguées. Il existe donc un **cycle entéro-hépatique du sorafénib**. L'administration concomitante de néomycine a montré une interférence avec ce mécanisme, diminuant ainsi la biodisponibilité moyenne du sorafénib de 54 %. 77 % de la dose est excrétée dans les fèces et 19 % dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugués. Le sorafénib sous forme inchangée, représentant 51 % de la dose, a été retrouvé dans les fèces mais pas dans l'urine. En conséquence, c'est la biologie hépatique qui doit guider le clinicien dans la réflexion sur l'exposition probable au produit. La prudence s'impose en cas de cholestase, ainsi qu'en cas d'hépatopathie grave, tandis qu'en revanche, l'insuffisance rénale ne justifie aucune adaptation posologique.

■ Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses à évoquer de principe concernent les modifications de la flore intestinale, les substrats du CYP 3A4, les médicaments de métabolisme hépatique et d'élimination biliaire, les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. De plus, le sorafénib inhibe in vitro la protéine de transport p-glycoprotéine (P-gp). Une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp tels que la digoxine est donc théoriquement possible.

- L'administration concomitante de sorafénib a entraîné une augmentation de 21 % de l'AUC de la doxorubicine.

Lors d'une administration simultanée avec l'irinotécan, dont le métabolite actif, le SN-38, est ensuite métabolisé par la voie de l'enzyme UGT1A1, il a été observé une augmentation de 67 à 120 % de l'AUC du SN-38 et une augmentation de 26 à 42 % de l'AUC de l'irinotécan. Le sorafénib a induit une augmentation de 36 à 80 % de l'AUC et de 16 à 32 % du Cmax du docétaxel.

- L'administration concomitante de néomycine, utilisé pour éradiquer la flore gastro-intestinale, interfère avec le cycle entérohépatique du sorafénib conduisant à une diminution de l'exposition au sorafénib. Chez des volontaires sains traités avec la néomycine pendant 5 jours, l'exposition moyenne au sorafénib a été diminuée de 54 %. Les effets d'autres antibiotiques n'ont pas été étudiés mais dépendront probablement de leur capacité à interférer avec les micro-organismes à activité glucuronidase.

■ Toxicité

> la toxicité cutanée :

Les syndromes main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire) et les éruptions (rash) bénignes sont les effets indésirables les plus communs. Ceux-ci sont habituellement de grade 1 et 2 selon les critères communs de toxicité (CTC) et apparaissent généralement au cours des 6 premières semaines de traitement par Nexavar. La prise en charge des toxicités cutanées peut comprendre des traitements par voie topique permettant de soulager les symptômes, une interruption temporaire du traitement et/ou une modification de la dose de Nexavar, ou, dans les cas sévères ou persistants, un arrêt définitif du traitement. De rares cas d'intolérance se manifestent par un rash cutané diffus, possiblement associé avec une atteinte muqueuse. L'arrêt du médicament est impératif et la re-introduction en cas de présence simultanée du rash diffus intense et du syndrome

main-pieds a été dans l'expérience du C.E.R.I.A. un échec dès le premier comprimé re-introduit. Ces situations rares mais non exceptionnelles, ne doivent pas être confondues avec la toxicité cutanée habituelle du médicament qui ne nécessite pas d'adaptation posologique automatique. C'est une des principales difficultés pour la gestion de ce médicament au début que d'apprendre à distinguer ces manifestations cutanées. Le syndrome main-pieds est fréquent. Il peut se manifester par un érythème palmaire ou plantaire, ou par des atteintes cutanées plus possiblement par hypoxie locale, et également en raison des modifications de la couche cornée induite par le médicament en réaction à une pression ou irritation locale. Le sorafénib fait partie des rares causes d'hyperkératose pilaire, phénomène bénin ne nécessitant aucune intervention et consécutif à la stimulation de la kératinisation. Enfin, l'exposition plasmatique et la durée d'exposition corréleront avec le risque de survenue d'une alopecie. L'alopecie est de survenue différée, souvent après plusieurs mois de traitement.

> **L'HTA** est un effet toxique de classe. Le plus souvent, l'hypertension est d'intensité légère à modérée, et répond à un traitement par des antihypertenseurs standards.

Elle est possible très précocement, mais rarement, probablement par effet direct sur l'endothélium. Elle est plus commune de façon plus retardée, possiblement consécutivement à une raréfaction capillaire avec augmentation des résistances périphériques. Ceci expliquerait l'efficacité des inhibiteurs calciques sur l'HTA tardive observée et l'effet des nitrés sur l'HTA très précoce. Il faut garder à l'esprit que les études cliniques en cancérologie étaient inadaptées pour suivre l'HTA : absence de méthode de référence de prise tensionnelle, absence de condition optimale de prise de la tension artérielle, cotation selon la classification des effets

toxiques des cytotoxiques tandis que ce type de manifestation est mieux appréhendé en s'appuyant sur les échelles des sociétés d'hypertension.

> **la diarrhée** est un effet indésirable commun, influencé par la dose et le niveau d'exposition. Elle s'explique par le métabolisme du médicament et sera influencée par toute circonstance altérant le cycle entéro-hépatique du médicament. Son intensité est habituellement compatible avec la poursuite du traitement à dose inchangée, associé à des mesures symptomatiques. Dans les formes sévères, elle cède rapidement à l'arrêt du médicament.

> **Anomalies biologiques :**

- Des élévations de la lipasémie et de l'amyasémie ont été très fréquemment rapportées (grade 3 ou 4 CTC chez 10 % des patients). Les pancréatites cliniques sont en revanche très rares (entre 1/300 et 1/900 patients).
- Une hypophosphatémie a été très fréquemment observée chez 45 % et 35 % des patients traités par Nexavar.
- neutropénies et lymphopénies surviennent dans plus de 5 % des cas.
- élévations de TSH

> **Accidents graves**

• **Ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde :**

Dans les études randomisées, en double aveugle, contrôlée contre placebo, l'incidence des événements de type ischémie cardiaque/infarctus du myocarde apparaissant sous traitement a été supérieure dans le groupe Nexavar (2,9 %) comparativement au groupe placebo (0,4 %). L'incidence des événements de type ischémie cardiaque/infarctus du myocarde reliés au traitement a été de 2,7 % dans le groupe Nexavar comparativement à 1,3 % dans le groupe placebo. Les patients ayant une maladie coronarienne instable ou ayant eu récemment un infarctus du myocarde ont été exclus de ces études.

• **Perforation gastro-intestinale :**

La perforation gastro-intestinale est un événement peu fréquent qui a été décrit chez moins de 1 % des patients sous sorafénib. Dans certains cas, ces perforations n'étaient pas associées à des tumeurs intra-abdominales décelables.

• **Pneumatose intestinale kystique aiguë**

Après une période d'exposition généralement supérieure à 6 mois, les inhibiteurs de TK avec effet anti-angiogénique exposent aux complications de phénomène d'hypoxie locale intestinale. Ceci peut prendre la forme d'un syndrome abdominal aigu avec à l'imagerie une dilatation colique importante, et la présence d'air dans la paroi intestinale. Ce tableau pseudo-chirurgical doit être bien connu car l'arrêt du médicament et le traitement symptomatique suffisent et la laparotomie est inutile.

> **Patients complexes et fragiles**

Aucun ajustement posologique n'est théoriquement nécessaire chez les sujets âgés (patients de plus de 65 ans). Toutefois, chez les octogénaires avec une masse maigre très faible, dans notre expérience, il est préférable de commencer à dose réduite et d'augmenter secondairement en raison de la réduction de la clairance hépatique avec l'âge. D'autre part, la fragilité vasculaire des patients les expose possiblement à un risque accru d'hypertension artérielle et de toxicité rénale glomérulaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, même sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse mais le médicament a priori dialysable et on conseillera de prendre le médicament après les séances. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A ou B). Aucune donnée n'est disponible

chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Le sorafénib étant essentiellement éliminé par voie hépatique, il est préférable de débiter à très faibles doses si son indication est maintenue dans ces circonstances. En cas de cholestase, même modérée, il est prudent d'augmenter progressivement la dose en débutant à dose réduite.

■ **Cas particulier de la période péri-opératoire**

> **Complications de la cicatrisation des plaies :**

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, une interruption temporaire du sorafénib est recommandée à titre préventif. La décision de reprendre le traitement par le sorafénib après une intervention chirurgicale majeure doit reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée des plaies. Les patients opérés en urgence (fracture...) sont à risque hémorragique au niveau du site tumoral. Le principal risque concerne les conditions de cicatrisation post-opératoire.

■ **Pour le médecin**

- S'appesantir dans l'interrogatoire précédant la prescription sur les comorbidités et états cliniques susceptibles : maladie coronarienne, AVC récent, maladies inflammatoires intestinales, plaie, ulcère de jambe,... En revanche, la maladie veineuse thromboembolique sous anticoagulants ne contre-indique pas le traitement.
- Métabolisme hépatique enzymatique avec possibilité théorique de nombreuses interactions médicamenteuses. Cycle entéro-hépatique. Forte liaison aux protéines plasmatiques.
- S'interroger sur une sous-exposition en l'absence de signe clinique d'imprégnation.
- Nécessité d'une éducation thérapeutique concernant la conduite à tenir

en cas de toxicité cutanée, de diarrhée, d'HTA. En l'absence d'HTA sévère, l'introduction d'un anti-hypertenseur n'est pas automatique et n'est jamais urgente.

• Coût du traitement journalier : 139,22 euro(s), soit 4177 euros par mois.

■ Pour le patient

Les effets indésirables les plus fréquents étaient diarrhée, rash, alopecie et syndrome main-pied. L'alopecie est tardive et plus fréquente chez les femmes âgées traitées longtemps (tumeurs de la thyroïde, tumeurs endocrines...). L'HTA n'impose pas l'arrêt du traitement, ni de traitement anti-

hypertenseur systématique. Un traitement anti-hypertenseur sera proposé si elle est mal tolérée, ou permanente avec des chiffres élevés. Dans les deux semaines : possibilité d'éruptions cutanées et d'atteinte mains-pieds justifiant des précautions, n'imposant pas l'arrêt du traitement. Diarrhée possible. En cas d'éruption cutanée sur l'ensemble du corps, recontacter rapidement pour être re-examiné.

• La surveillance régulière de l'HTA, dans des conditions optimales de mesure (au brassard, au repos, à domicile) est recommandée.
• ne pas prendre de tisane pour dormir contenant du millepertuis (inducteur du

CYP 3A4, pouvant donc induire une diminution de la biodisponibilité du sorafénib).

• ne pas boire de jus de pamplemousse.
• prendre le sorafénib en dehors des repas (ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses, ce qui est difficile à définir en pratique). Un repas riche en graisses est possible à condition que les comprimés de sorafénib soient pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Rosmorduc O, Chevreau C, Dielenseger P, S Ederhy, F Goldwasser, J-D Grange, L Mortier, M-E Neidhardt-Berard, C Robert, F Scotté, et J-F Seitz. Bon usage du sorafénib chez les patients pris en charge pour un carcinome hépatocellulaire ou cancer du rein. *Gastroentérol Clin Biol*. 2010.
- Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, and C Robert. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 144 (7): 886-892, 2008.
- Boudou-Rouquette P, Blanchet B, Mir O, Billefont B, Ropert S, Barete S, Coriat R, Franck N, Tod J, Goldwasser F. Proposal of a new pharmacokinetics model of sorafenib and rationale for a three-daily schedule. *J Clin Oncol*. 28 (15 Suppl): 3044, 2010.
- C. Gomo, R. Coriat, L. Faivre, O. Mir, S. Ropert, B. Billefont, A. Dauphin, M. Tod, F. Goldwasser, B. Blanchet. Pharmacokinetic interaction involving sorafenib and the calcium-channel blocker felodipine in a patient with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. 2010
- N Franck, S Barete, P Moguelet, BBlanchet, A Carlotti, S Ropert, M-F Avril, C Francès, B Billefont, and F Goldwasser. Spiny follicular hyperkeratosis eruption: a new cutaneous side effect of sorafenib *J Clin Oncol*, 28(31):e640-2., 2010
- Mir O, Coriat R, Gregory T, Ropert S, Billefont B, and Goldwasser F. Avascular necrosis of the femoral head: a rare class-effect of anti-VEGF agents. *Invest New Drugs*. 2010
- Coriat R, Ropert S, Mir O, Billefont B, Chaussade S, Massault PP, Blanchet B, Vignaux O, and Goldwasser F. Pneumatosis intestinalis associated with treatment of cancer patients with the vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Invest New Drugs*, 2010.
- Blanchet B, Billefont B, Cramard J, Benichou AS, Chhun S, Harcouet L, Ropert S, Dauphin A, Goldwasser F., Tod M. Validation of an HPLC-UV method for sorafenib determination in human plasma and application to cancer patients in routine clinical practice. *J Pharm Biomed Anal*. 49(4):1109-14. 2009
- Blanchet B, Billefont B, Barete S, Garrigue H, Cabanes L, Coriat R, Francès C, Knebelmann B, Goldwasser F. Toxicity of sorafenib: clinical and molecular aspects. *Expert Opin Drug Saf*. 9(2):275-87. 2010
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management *Eur J Cancer*;46(2):439-48, 2010.
- Mir O, Ropert S, Alexandre J, Goldwasser F... Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. *Ann Oncol*. 2009;20(5):967-70.
- Loriot Y, Boudou-Rouquette P, Billefont B, Ropert S, and F Goldwasser... Acute exacerbation of hemorrhagic rectocolitis during antiangiogenic therapy with sunitinib and sorafenib. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1975.

MASCC

(Multinational Association for Supportive Care in Cancer), Vancouver 24-25 juin 2010

morceaux choisis

MARIO DI PALMA - Département Ambulatoire, Institut Gustave Roussy ; Villejuif

Comme son nom l'indique, cette association a pour but de développer les Soins de Support Oncologiques. Relativement peu connue en France, malgré le fait qu'elle existe depuis plus de 15 ans, la MASCC a permis l'émergence de référentiels qui sont un apport majeur dans la prise en charge des patients souffrant d'un cancer.

On peut citer en particulier la mise au point, grâce aux travaux de Jean Klastersky, d'un score prédictif de gravité des neutropénies fébriles, permettant d'orienter les patients vers une prise en charge en hospitalisation ou ambulatoire, les référentiels dans le domaine des nausées et vomissements chimio-induits, qui ont été largement repris par les autres sociétés savantes comme l'ASCO, ou encore la mise à jour régulière de recommandations de prise en charge des mucites, etc.

Si la MASCC commence seulement à être connue en France, en dehors du cercle des oncologues impliqués dans les Soins de Support, elle bénéficie dans le reste de l'Europe et aux Etats-Unis d'une vraie notoriété.

On y croise d'ailleurs régulièrement les leaders de la cancérologie comme Paul Hesketh, Richard Gralla ou Lawrence Einhorn. Autant dire que le niveau des communications est élevé, avec, en deux jours, une couverture large de tous les aspects des Soins de Support Oncologiques.

La nouveauté de cette année est que, pour la seconde fois, a été organisée par l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS, www.afsos.org), une session en français avec une traduction simultanée.

Depuis quelques années, les grands congrès internationaux, comme l'ASCO et l'ESMO, les grandes sociétés savantes comme l'EORTC ou le NCCN ont fait une large place aux Soins Oncologiques de Support avec des sessions spécifiques mais également des travaux présentés dans le cadre des sessions d'organes.

Néanmoins, la MASCC garde une place privilégiée du fait de sa spécificité et de la dynamique instaurée depuis de nombreuses années.

Quel autre groupe pouvait par exemple s'intéresser à la question des doses de corticoïdes dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits, question qui peut paraître triviale mais qui pourtant impacte des milliers de patients dans leur prise en charge quotidienne.

Le lecteur intéressé pourra trouver sur le site de la MASCC (www.mascc.org) l'ensemble des référentiels et les résumés des présentations du Congrès de Vancouver⁽¹⁾.

■ Communiquer avec le patient souffrant d'un cancer : un enjeu d'actualité

De nombreux thèmes ont été abordés au cours de ce Congrès 2010, et tout d'abord l'importance de la communication, aussi bien vers le patient qu'entre les équipes.

Malgré (à cause ?) de la multiplication des sources d'information en libre service comme internet, la communication avec les patients reste un enjeu encore mal maîtrisé. La communication n'est pas seulement l'information, c'est-à-dire le contenu de ce qui est dit, mais aussi (surtout ?) la façon dont cela est dit et qui est au moins aussi importante. Cette communication qui est l'essence même de la relation singulière entre le malade et le médecin doit faire l'objet d'une intention particulière. Le recours à des documents, qu'ils soient écrits ou visuels ne saurait remplacer la relation individuelle. Tout cela demande du temps, temps d'écoute ou simplement de présence, qui ne doit pas être considéré comme un luxe superflu mais comme un investissement aussi pragmatique pour une efficacité de la prise en charge. Combien de conflits seraient évités si on expliquait correctement les décisions prises au patient et à son entourage !

■ Evaluation de l'état nutritionnel et cancer du pancréas

Un focus a été réalisé sur le cancer du pancréas, qui est un bon exemple d'un cancer malheureusement souvent diagnostiqué à un stade évolué, dont pourtant la survie petit à petit s'améliore, même si la situation est d'emblée palliative. Il faut rappeler que moins de 20 % des patients ont une tumeur opérable, avec une médiane de survie de l'ordre d'un an.

Malgré de nombreux essais récents, la Gemcitabine en monothérapie reste le traitement de référence pour les patients inopérables ou métastatiques. Ce sont des complications qui vont révéler la plupart du temps le cancer du pancréas : altération de l'état général, douleurs abdominales, perte de poids, ictère. Il a été rappelé l'importance des traitements symptomatiques (« de support ») en particulier du traitement de la douleur et du maintien d'un bon état nutritionnel.

Comme l'a rappelé Jatoi (MD Anderson Cancer Center), en prenant l'exemple du cancer du pancréas (mais cet exemple peut bien sûr s'appliquer à d'autres types de cancer), le poids et même l'index de masse corporelle ne donnent pas une bonne indication de l'état nutritionnel d'un patient. C'est la masse musculaire qu'il faut prendre en compte, ceci étant au mieux évalué sur des coupes scannographiques⁽²⁾.

■ Plusieurs sessions ont été consacrées aux problèmes des mucites et des toxicités cutanées

En ce qui concerne les mucites, un point a été fait sur les infections buccales, en particulier virales, qui peuvent survenir chez les patients traités pour un cancer, surtout, bien sûr en hématologie. Une mise à jour des recommandations de la MASCC sur les mucites devrait être publiées d'ici la fin de l'année.

■ La session francophone

La session de l'AFSOS a présenté un focus sur les toxicités hématologiques : stratégies de prise en charge des anémies chimio-induites par Isabelle Ray-Coquard, les neutropénies chimio-induites par Matti Aapro ou encore le point sur les thrombopénies par Mario Dicato.

> Une session très intéressante a été consacrée aux problèmes des soins palliatifs et des soins de support dans les **pays en voie de développement, en particulier en Afrique** où les difficultés commencent par exemple avec un approvisionnement parfois très aléatoire en morphine.

■ Un point a été fait également, bien entendu, sur la prise en charge des métastases osseuses

Il y a de plus en plus d'arguments laisser penser que le Zolédronate pourrait avoir un effet anti-tumoral, en particulier dans le cancer du sein (les résultats des études spécifiques devraient être présentés à San Antonio cette année et à l'ASCO l'année prochaine). Les résultats obtenus avec le Dénosumab (qui est un anticorps anti-Rank ligand et donc un inhibiteur de l'activité ostéoclastique) ont été rappelés avec une efficacité démontrée dans le traitement de l'ostéoporose dans le cancer du sein et de la prostate et surtout un effet supérieur au Zolédronate dans la prévention des complications osseuses chez les patients souffrant de métastases osseuses, résultats présentés également à l'ASCO cette année⁽³⁾.

■ Actualités sur nausées et vomissements chimio-induits

Une nouvelle mise à jour des recommandations est en cours de réalisation, recommandations loin d'être connues et appliquées dans la pratique courante. Steve Grunberg⁽⁴⁾ a présenté les résultats d'une étude originale montrant que le Fosaprépitan par voie intraveineuse en une seule dose est aussi efficace que l'Aprepitant donné avant chimiothérapie puis pendant 2 jours pour la prévention des nausées et vomissements chimio-induits. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Abstracts Congrès MASCC 2010-10-12 *Supp Care Cancer*, vol 18, supp 3, 67-220 ; 2010
- 2- Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1594-8
- 3- Fizazi K et al A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer Proc 46th ASCO Annual Meeting, *J Clin Oncol*, vol 28, 18S, 951S, 2010
- 4- Grunberg S et al Evaluation Of Fosaprepitant In A Single Dose Schedule For Prevention Of Chemotherapy-Induced Nausea And Vomiting: A Phase III Randomized Double-Blind Study *Supp Care Cancer*, vol 18, supp 3, 79 ; 2010

35^{ème} congrès de la Société européenne d'Oncologie Médicale ESMO : les cancers bronchiques non à petites cellules

ANATOLE CESSOT, FRANÇOIS GOLDWASSER - Service Oncologie - Hôpital Cochin, Paris

Le congrès de l'ESMO a été cette année l'occasion de la publication de nouvelles avancées concernant les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). L'actualité a été particulièrement riche et encourageante pour le traitement des patients dont la tumeur présente une mutation activatrice du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR). La connaissance des différents types de mutations et de leur valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de l'EGFR est un tournant dans la prise en charge de ces patients. Les résultats présentés ont concerné les inhibiteurs de première génération et des inhibiteurs irréversibles de l'EGFR en cours de développement, susceptibles d'être actifs en cas de résistance aux inhibiteurs de première génération.

Etude OPTIMAL

Essai clinique de phase III randomisé comparant erlotinib à carboplatine-gemcitabine en 1^{ère} ligne de traitement de cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques avec mutation du récepteur à l'EGFR
Cette étude multicentrique réalisée en Asie a inclus des patients atteints d'un CBNPC de stade IIIB ou IV avec mutation activatrice de l'EGFR portant

sur l'exon 19 ou 21. Après randomisation, ils recevaient erlotinib 150 mg par jour ou carboplatine AUC5 associé à gemcitabine 1000 mg/m² les jours 1 et 8, toutes les 3 semaines. Ils devaient avoir un PS inférieur ou égal à 2 et une lésion mesurable. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP). Les objectifs secondaires étaient la survie globale, et l'étude de biomarqueurs. Les patients présentant des métastases cérébrales étaient exclus. Après recherche de mutations de l'EGFR chez 549 patients, 165 patients ont été inclus. Le groupe traité par erlotinib présentait une SSP de 13,1 mois, significativement supérieure à celle du groupe contrôle qui était de 4,6 mois (HR=0,16 (0,10-0,26)). Le taux de réponse de 63% versus 36% (p<0,0001). Les toxicités de grade 3 étaient de 17% vs 63% en faveur du bras erlotinib dans lequel aucune toxicité hématologique de grade 3 ou 4 ne fut observée. Les diarrhées, rash et mucites étaient en revanche plus fréquemment observés dans ce bras.

53 et 47% des patients présentaient une délétion sur l'exon 19 et une mutation de l'exon 21 avec une SSP de 15,3 et 12,5 mois, respectivement (p=0,0567). Celle-ci était indépendante du niveau d'amplification de cMET et aucun autre marqueur étudié n'était discriminant pour la SSP. Aucun patient ne présentait de mutation de KRAS.

Cette étude montre donc la supériorité de l'erlotinib pour le taux de réponse et la SSP sur la chimiothérapie à base platine chez les patients asiatiques avec mutation activatrice de l'exon 19 ou 21 de l'EGFR en première ligne de traitement. Pour être applicables en Europe, ces résultats devront être confirmés par l'étude similaire EURTAC qui est en cours. Ils confirment les précédents résultats de l'étude de phase III IPASS qui montrait la supériorité d'un inhibiteur de l'EGFR, le gefitinib, comparativement à une chimiothérapie par carboplatine paclitaxel (*Maemondo, Inoue et al. 2010*). Dans cette étude la SSP était de 10,8 mois versus 5,4 mois (p<0,0001) en faveur du gefitinib. Ces résultats pourraient donner un avantage modéré à celui-ci, mais leur comparaison dans 2 études différentes est discutable. Il semble par ailleurs peu probable qu'une étude de phase III comparant ces 2 traitements en première ligne sera réalisée.

La question de l'efficacité de ces médicaments chez des patients ayant une maladie localisée est donc désormais posée et des études de phase II et III sont en cours en situation néo adjuvante et adjuvante. En effet, leur faible toxicité et leur mode d'administration en font des médicaments attractifs pour une administration post-opératoire précoce.

La stratification des patients selon le type de mutation de l'EGFR sera un élément à prendre en compte dans les études à venir car la présence d'une délétion sur l'exon 19 semble être de meilleur pronostic que la présence d'une mutation de l'exon 21. L'étude de cMET, récepteur de l'Hepatocyte Growth Factor qui est impliqué dans la prolifération tumorale et la néoangiogenèse, a semblé plus discutable pour cette étude car il est établi que l'amplification de ce gène est principalement impliquée dans les résistances acquises au traitement par inhibiteurs de l'EGFR (Bean, Brennan et al. 2007; Zucali, Ruiz et al. 2008). De même, l'opportunité de l'étude du statut KRAS a été fortement discutée dans la mesure où il est établi que les mutations de KRAS et de l'EGFR sont exclusives l'une de l'autre (Kim, Kim et al. 2008; Jang, Oak et al. 2009). Au delà du traitement de première ligne, la question du traitement de deuxième ligne est désormais posée, étant donnée la survenue de résistances acquises au traitement par l'erlotinib ou le gefitinib (Jackman, Yeap et al. 2006; Riely, Pao et al. 2006; Maemondo, Inoue et al. 2010).

Etude de phase IIb/III : LUX-Lung1

Traitement palliatif +/- Afatinib chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules prétraités par inhibiteurs de l'EGFR. L'Afatinib ou BIBW2992, est un inhibiteur conçu pour inhiber de façon irréversible la tyrosine kinase de l'EGFR et de Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2). Il est actif in vitro, quel que soit le type de mutation de l'EGFR (Takezawa, Okamoto et al. 2010). C'est un traitement oral administré en une prise quotidienne de 50 mg. En phase II, 67% des 129 patients inclus présentaient une réponse objective. La SSP était de 12 mois. Les patients dont la tumeur était mutée sur l'exon 19 et

21 avaient une SSP de 12 et 16,3 mois respectivement (Yang 2010).

Il s'agit d'une étude multicentrique conduite dans 84 sites répartis dans 15 pays en Asie, en Amérique du Nord et en Europe. Les patients inclus avaient un adénocarcinome bronchique et étaient prétraités par une ou deux lignes de chimiothérapie comprenant un sel de platine et par de l'erlotinib ou du gefitinib pendant au moins 12 mois. L'objectif principal de cette étude était la survie globale, les objectifs secondaires étaient la SSP, la réponse au traitement, et la qualité de vie. La réponse au traitement était évaluée par des investigateurs indépendants.

580 patients ont été inclus. Après randomisation les patients étaient traités par soins de support et placebo ou soins de support et Afatinib.

Les diarrhée, rash, mucite et perte d'appétit de grade 3 ont concerné 17, 14, 3 et 4% des patients traités par Afatinib respectivement. 8% d'effets indésirables conduisant à l'interruption du traitement par Afatinib (acné, diarrhée) ont été observés. 0,5% de décès imputables à l'Afatinib ont été observés.

La survie globale et la SSP étaient de 10,78 et 11,96 mois (HR=1,077 [0,862-1,346]) et de 3,3 mois et 1,1 mois (HR=0,38 [0,306-0,475]) pour les bras Afatinib et placebo respectivement. Le taux de réponse était de 13% dans le bras Afatinib versus 0,5% ($p<0,01$) dans le bras témoin.

Ces résultats sont insuffisants pour valider l'utilisation de ce traitement dans cette indication dans la mesure où l'objectif principal de cette étude n'a pas été atteint. Il s'agit cependant du premier inhibiteur de deuxième génération étudié en phase III chez des patients ayant acquis une résistance aux inhibiteurs de l'EGFR de première génération. L'absence de mise en évidence d'une différence significative de survie a été attribuée à une meilleure survie médiane dans le groupe placebo qu'attendue (5 mois). La probable sur

représentation de mutations activatrices de l'EGFR chez les patients inclus pourrait avoir influencé celle-ci dans la mesure où elle est un facteur indépendant de bon pronostic dans les CBNPC (Liu, Isaac Wu et al. 2010). La proportion de ces mutations dans cette série sera publiée ultérieurement. L'apparition ou la sélection d'autres phénomènes oncogéniques que la présence d'une mutation de l'EGFR chez ces patients lourdement pré-traités pourrait également rendre compte de l'efficacité modérée de l'Afatinib observée dans cette étude. Les différences observées en termes de réponse et de SSP en faveur de celui-ci suggèrent un effet clinique de cette molécule. Les résultats des études en cours l'évaluant en première ligne seront donc intéressants. Son évaluation chez des porteurs d'une mutation conférant une résistance aux inhibiteurs réversibles de l'EGFR serait également logique.

Phase II randomisée : erlotinib +/- ARQ 197-209 chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules

Cette étude a évalué l'association d'un inhibiteur de cMET au traitement par erlotinib chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules en 2e ou 3e ligne de traitement, n'ayant jamais reçu de traitement par inhibiteur de l'EGFR. cMET, ou Mesenchymal Epithelial Transition factor, est un proto-oncogène codant pour le récepteur à l'Hepatocyte Growth Factor (HGF). Il active la croissance tumorale et la néoangiogenèse, en présence de son ligand (Ma, Tretiakova et al. 2008). L'activation de la voie HGF/cMET est un facteur de mauvais pronostic dans les CBNPC (Siegfried, Weissfeld et al. 1998). L'objectif principal de cette étude était

la SSP et les objectifs secondaires étaient la survie globale, le taux de réponse et la toxicité.

167 patients ont été inclus. 50 % de patients présentaient une amplification de cMET. La SSP était de 16,1 *versus* 9,7 mois en faveur du bras ARQ 197-209 mais cette différence n'était pas significative (HR=0,81 [0,57-1,15]). L'amplification de cMET était un facteur de mauvais pronostic de survie (HR=2,52 [1,04-6,13]). Chez les patients sans mutation de l'EGFR et avec amplification de cMET, la survie globale était significativement supérieure (7,7 *versus* 3,3 mois) dans le bras ARQ 197-209.

La conception de cette étude a été fortement discutée lors de sa présentation dans la mesure où la présence d'une amplification de cMET est très peu fréquente chez les patients qui n'ont jamais été traités par inhibiteurs de l'EGFR (*Lim, Zhang et al. 2009*). Les résultats chez les patients sans mutation de l'EGFR et avec amplification de cMET semblent prometteurs et mériteraient des études supplémentaires. L'évaluation de son activité chez des patients ayant une tumeur résistante aux inhibiteurs de l'EGFR et avec l'amplification de cMET est justifiée.

Etude IFCT-GFPC 0502

Etude de phase III évaluant chez des patients atteints de CBNPC métastatique contrôlé après chimiothérapie d'induction par cisplatine et gemcitabine le maintien du contrôle de la maladie par la poursuite de la gemcitabine en entretien ou par l'introduction séquentielle de l'erlotinib (Pérol 2010).

Les patients devaient avoir un CBNPC de stade avancé avec au moins une lésion mesurable et un PS inférieur à 2. Ils recevaient dans un premier temps 4 cycles de chimiothérapie par cisplatine 80 mg/m² et gemcitabine 1250 mg/m²,

des jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. En cas de stabilité ou de réponse au traitement, ils étaient randomisés en 3 bras dans les 2 semaines suivant l'évaluation de la réponse au traitement par chimiothérapie. Les traitements de chaque bras étaient les suivants : surveillance programmée, poursuite de la gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8 toutes les 3 semaines en monothérapie d'entretien, ou erlotinib 150 mg/jour en traitement séquentiel. Dans chaque bras les patients recevaient une chimiothérapie de deuxième ligne par premetrexed 500mg/m² toutes les 3 semaines en cas de progression. Le critère de jugement principal était la SSP, les critères de jugement secondaires étaient la survie globale, la tolérance, la qualité de vie, et la symptomatologie liée au cancer.

834 patients ont été inclus puis 464 ont été randomisés dans les 3 bras. La SSP était supérieure dans les bras gemcitabine (3,8 mois, HR=0,56 [0,44-0,72]) et erlotinib (2,9 mois, HR=0,69 [0,54-0,88]) à celle du bras surveillance (1,9 mois), et ce indépendamment de l'histologie, du tabagisme ou du sexe des patients. 84, 74 et 75 % des patients ont reçu le traitement de deuxième ligne dans les bras surveillance, gemcitabine et erlotinib respectivement. Il n'y avait pas de différence en survie globale entre les 3 bras, sauf si l'on ne considérait que les patients ayant reçu la deuxième ligne de traitement (HR=0,78 [0,58-1,04] pour la gemcitabine et HR=0,71 [0,53-0,95] pour la gemcitabine).

La SSP était meilleure dans le bras gemcitabine que dans le bras surveillance quel que soit le statut EGFR (HR=0.63 [0.40-0.98], p=0.0416 pour les patients avec mutation, HR=0.42 [0.23-0.78], p=0.006 pour les patients sans mutation). En revanche, la différence de PFS n'était pas significative pour l'erlotinib quel que soit le statut EGFR (HR=0.69 [0.43-1.11], p=0.1235 pour les patients sans mutation et HR=0.75 [0.40-1.38], p=0.3521 pour les patients avec

mutation) comparativement à la surveillance.

Cette étude montre donc l'intérêt de la stratégie d'entretien chez les patients présentant un contrôle de leur maladie après une chimiothérapie de première ligne. Bien que significatif, le gain demeure modeste. Ces résultats seront probablement confirmés en survie globale dans d'autres études après randomisation des patients en fonction du statut EGFR, et il serait intéressant de connaître la différence entre entretien par gemcitabine et erlotinib dans cette situation. La publication définitive de cette étude donnera aussi les résultats de l'étude de qualité de vie des patients. Celle ci prend en effet toute son importance dans cette pathologie, et l'erlotinib pourrait montrer sa supériorité dans ce domaine grâce à sa simplicité d'administration.

Conclusion

Ces résultats sont d'importance capitale pour la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules. La supériorité en SSP des inhibiteurs de l'EGFR de première génération comparée à celle d'une chimiothérapie classique est une avancée majeure en oncologie thoracique, et ce particulièrement après la publication de l'étude de Schiller et al. qui a montré l'absence de différence significative entre 4 protocoles de chimiothérapie classique à base de platine pour le traitement des patients atteints de CBNPC (*Schiller, Harrington et al. 2002*). Leur facilité d'administration et leur faible toxicité sont des atouts majeurs pour l'autonomie et le confort des patients.

Cependant, ces traitements ne concernent que 5 à 10 % des patients caucasiens et 20 % des patients asiatiques atteints de CBNPC (*Marchetti, Martella et al. 2005; Shigematsu, Lin et al. 2005; Tapia, Savic*

et al. 2009). Ceci est dû à la plus forte prévalence des adénocarcinomes chez ces patients, mais aussi à la plus forte prévalence de mutations de l'EGFR au sein des adénocarcinomes. Ceci souligne la nécessité de poursuivre la recherche de médicaments actifs pour la majorité des patients atteints de CBNPC dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de l'EGFR.

Ils montrent également la nécessité absolue de standardiser, et de rendre possible en routine la recherche de la mutation de l'EGFR pour tous les patients atteints de CBNPC. Par ailleurs, la terminologie « cancer bronchique non à petites cellules » est probablement vouée à disparaître à court terme, tant elle est éloignée des découvertes récentes concernant la caractérisation oncogénétique des cancers bronchiques.

Ces résultats posent également la question de la stratégie de l'utilisation des inhibiteurs de l'EGFR, et ce notamment en raison de la survenue de résistances.

L'activité clinique des inhibiteurs de l'EGFR de deuxième génération est encourageante, mais elle n'est pas encore démontrée, malgré un rationnel biologique fort reposant sur l'inhibition irréversible de la tyrosine kinase de EGFR et HER2. La recherche de médicaments visant à réduire ou annuler la résistance aux inhibiteurs de première génération est encore débutante.

L'ajout d'un inhibiteur de l'EGFR à une chimiothérapie à base de platine ne permet pas d'améliorer l'efficacité de celle-ci (Giaccone, Herbst et al. 2004; Herbst, Giaccone et al. 2004; Herbst, Prager et al. 2005; Gatzemeier, Pluzanska et al. 2007).

L'utilisation séquentielle des inhibiteurs de première génération après une chimiothérapie semble intéressante dans la mesure où celle-ci permet de réduire préalablement la masse tumorale et de limiter ainsi l'émergence de résistances aux inhibiteurs de l'EGFR. Bien que le traitement des patients atteints de CBNPC restera basé sur les chimiothérapies « classiques » dans les prochaines années, il est désormais établi que 5 à 20% d'entre eux pourront recevoir un traitement peu toxique et entièrement ambulatoire pendant une période de leur maladie. Une première révolution pour ces patients. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Bean, J., C. Brennan, et al. (2007). "MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(52): 20932-20937.
- Gatzemeier, U., A. Pluzanska, et al. (2007). "Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial." *J Clin Oncol* 25(12): 1545-1552.
- Giaccone, G., R. S. Herbst, et al. (2004). "Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT1." *J Clin Oncol* 22(5): 777-784.
- Herbst, R. S., G. Giaccone, et al. (2004). "Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2." *J Clin Oncol* 22(5): 785-794.
- Herbst, R. S., D. Prager, et al. (2005). "TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer." *J Clin Oncol* 23(25): 5892-5899.
- Jackman, D. M., B. Y. Yeap, et al. (2006). "Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib." *Clin Cancer Res* 12(13): 3908-3914.
- Jang, T. W., C. H. Oak, et al. (2009). "EGFR and KRAS mutations in patients with adenocarcinoma of the lung." *Korean J Intern Med* 24(1): 48-54.
- Kim, Y. T., T. Y. Kim, et al. (2008). "Molecular changes of epidermal growth factor receptor (EGFR) and KRAS and their impact on the clinical outcomes in surgically resected adenocarcinoma of the lung." *Lung Cancer* 59(1): 111-118.
- Lim, E. H., S. L. Zhang, et al. (2009). "Using whole genome amplification (WGA) of low-volume biopsies to assess the prognostic role of EGFR, KRAS, p53, and CMET mutations in advanced-stage non-small cell lung cancer (NSCLC)." *J Thorac Oncol* 4(1): 12-21.
- Liu, H. P., H. D. Isaac Wu, et al. (2010). "Prognostic implications of epidermal growth factor receptor and KRAS gene mutations and epidermal growth factor receptor gene copy numbers in patients with surgically resectable non-small cell lung cancer in Taiwan." *J Thorac Oncol* 5(8): 1175-1184.
- Ma, P. C., M. S. Tretiakova, et al. (2008). "Expression and mutational analysis of MET in human solid cancers." *Genes Chromosomes Cancer* 47(12): 1025-1037.
- Maemondo, M., A. Inoue, et al. (2010). "Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR." *N Engl J Med* 362(25): 2380-2388.
- Marchetti, A., C. Martella, et al. (2005). "EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment." *J Clin Oncol* 23(4): 857-865.
- Pérol, G. Z., I. Monnet, H. Le Caer, P. Fournel, L. Falchero, M. Poudenx, F. Vaylet, A. Bizieux-Thaminy, D. Pérol (2010). "Final results from the IFCT-GFPC 0502 phase III study: maintenance therapy in advanced NSCLC with either gemcitabine or erlotinib versus observation after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy with a predefined second line treatment." *ESMO online Posters*.
- Riely, G. J., W. Pao, et al. (2006). "Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib." *Clin Cancer Res* 12(3 Pt 1): 839-844.
- Schiller, J. H., D. Harrington, et al. (2002). "Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer." *N Engl J Med* 346(2): 92-98.
- Shigematsu, H., L. Lin, et al. (2005). "Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers." *J Natl Cancer Inst* 97(5): 339-346.
- Siegfried, J. M., L. A. Weissfeld, et al. (1998). "The clinical significance of hepatocyte growth factor for non-small cell lung cancer." *Ann Thorac Surg* 66(6): 1915-1918.
- Takezawa, K., I. Okamoto, et al. (2010). "Enhanced anticancer effect of the combination of BIBW2992 and thymidylate synthase-targeted agents in non-small cell lung cancer with the T790M mutation of epidermal growth factor receptor." *Mol Cancer Ther* 9(6): 1647-1656.
- Tapia, C., S. Savić, et al. (2009). "[EGFR mutation analysis in non-small-cell lung cancer: Experience from routine diagnostics]." *Pathologie* 30(5): 384-392.
- Yang, S., Su, Hsia, Tsai, Ou, Calvo, Cong, Shahidi, Miller (2010). "A phase II study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations (LUX-Lung 2)." *J Clin Oncol* 28:155, 2010 (suppl; abstr 7521^)
- Zucali, P. A., M. G. Ruiz, et al. (2008). "Role of CMET expression in non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors." *Ann Oncol* 19(9): 1605-1612.

FOCUS

sur le cancer colorectal

JUDITH MICHELS⁽¹⁾, ROMAIN CORIAT⁽²⁾

1 : INSERM, U848, France, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, Université Paris-Sud, Paris 11, France

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

L'ESMO 2010 a été l'occasion de confirmations et de déceptions dans le cancer colorectal. L'objet de ce focus était de faire le point à l'issue de l'ESMO 2010 sur la place des biomarqueurs, sur la corrélation clinico-pathologique et sur les nouvelles thérapeutiques dans le cancer du côlon métastatique.

La place des biomarqueurs dans le cancer colorectal (CCR)

D'après une étude ancillaire de l'étude MACRO présentée à l'ASCO, les cellules circulantes tumorales (CTC) pourraient avoir une valeur pronostique intéressante dans les cancers du côlon et du rectum métastatiques. Les cellules circulantes ont pu être dosées chez 180 patients à l'initiation du traitement par XELOX® Bevacizumab. L'objectif de l'étude était de montrer une corrélation entre les CTC et la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Lorsque le taux initial de CTC était < 3 avant traitement, la SSP était significativement meilleure (12 vs 7,8 mois, $p=0,0002$). Cette différence était également retrouvée lorsque l'analyse des CTC était réalisée au 3^{ème} cycle de chimiothérapie (11 vs 7,8 mois, $p=0,005$). En revanche, cette étude n'a pas évalué la corrélation des CTC avec les autres marqueurs tumoraux et

cliniques pronostiques connus (Javier Sastre, ESMO 2010, 173PD).

La recherche de nouveaux biomarqueurs est une problématique commune à beaucoup d'équipes. Ainsi, dans une étude réalisée chez 45 patients traités pour un CCR métastatique chimio-réfractaire par irinotecan et cetuximab, un biomarqueur prédictif de la réponse aux inhibiteurs de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) a été recherché. Les marqueurs sériques mesurés étaient l'amphiréguline (un ligand endogène de l'EGFR), le taux d'EGF et de TGF α (transforming growth factor). Parmi les patients inclus 34 (76%) avaient un statut KRAS sauvage et 27 (60%) avaient des statuts KRAS et BRAF sauvages. Des études préliminaires ont montré un meilleur taux de réponse aux anti-EGFR en cas de surexpression d'amphiréguline par la tumeur. Le taux basal circulant d'amphiréguline (avant administration du cetuximab) était significativement plus élevé chez les patients KRAS mutés par rapport aux patients KRAS WT (*Wild Type*) (105 vs 41 pg/ml, $p=0,0073$). Il existait une augmentation précoce de l'amphiréguline (1h après injection de cetuximab) plus importante chez les KRAS WT par rapport aux mutés (+43,5% vs +6%), et plus importante chez les non-répondeurs (153,4 +/- 17,4 pg/ml vs 102,3 +/- 12,5pg/ml, $p=0,025$). Une augmentation du taux circulant plasmatique d'amphiréguline après l'injection de cetuximab était un critère de mauvais pronostic avec une

diminution de la survie sans progression et de la survie globale. Ces résultats étaient indépendants du statut KRAS et BRAF. Une augmentation précoce du taux plasmatique d'amphiréguline après injection de cetuximab (entre H1 et J1) pourrait être le « bio » marqueur de résistance au traitement Anti EGFR. Ces résultats préliminaires devront être validés sur de plus grands échantillons de patients. (Chiara Cremolini, ESMO 2010, 175PD).

De plus, dans une étude rétrospective réalisée chez 110 patients pris en charge pour un CCR métastatique, la valeur pronostique de 4 SNP (single nucleotide polymorphism) de EZH2 (rs3757441, rs41277434, rs6950683, rs2302427) a été évaluée. EZH2 est un gène impliqué dans l'auto renouvellement des cellules souches par modification épigénétique. La protéine EZH2 est impliquée dans la méthylation des histones. Le SNP rs3757441 a été identifié comme un SNP présentant un effet délétère sur la survie sans progression (8.7 vs 11 mois; $p=0.0076$). Le polymorphisme de EZH2 est donc considéré par les auteurs comme un facteur prédictif de survie sans progression. (Francesco Crea, ESMO 2010, 165PD).

Dans une étude prospective chez 50 patients pris en charge pour un CCR métastatique, une analyse des marqueurs sériques de l'angiogenèse, (le VEGF, le PDGF, le SDF-1 et l'ostéopontine) a été effectuée. Ces marqueurs sont corrélés à l'extension de la maladie et à la survie. Les taux de VEGF, PDGF

et SDF-1 sont plus importants en cas de tumeur >10cm. Il n'a cependant pas été mis en évidence de corrélation avec la survie (*Antonia Martinetti, ESMO 2010, 168PD*).

Deux études mettent en avant l'intérêt de la signature génomique dont 1 avec 1 valeur pronostique, qui devrait nous aider dans le choix de la stratégie thérapeutique et une à visée de dépistage. L'étude QUASAR a pour but de valider une signature génomique pronostique et prédictive des CCR de stade II. Le but était de déterminer quels sont les patients qui vont réellement bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante, et d'identifier un sous-groupe de patients avec un pronostic favorable pour lequel la chimiothérapie ne sera pas nécessaire. La technique utilisée est la RT-PCR (reverse transcriptase polymérase chain reaction) réalisée sur des tumeurs inclus en paraffine. Associer ce score de rechute au TNM et au statut MSI (instabilité micro satellitaire) permet d'avoir une réelle utilité clinique. L'étude devrait être validée en Asie (*David J. Kerr, ESMO 2010*).

Une étude rétrospective propose le dépistage de masse du CCR par deux signatures moléculaire (Detector C ou C+). A partir d'une prise de sang est réalisé une extraction puis une amplification de l'ARN des globules blancs. Le test a été initialement réalisé sur 119 patients (55 cas de CCR, 64 contrôles) puis les signatures sont secondairement validées pour 343 patients (210 cas, 133 contrôles). Les cas sont des patients opérés pour CCR, les contrôles étaient les patients ayant obtenu une coloscopie de dépistage négative. Le Detector C est une analyse de 202 gènes avec une sensibilité de 85,3% et une spécificité de 93,2% ($\alpha=2,5\%$, $1-\beta=97,5\%$). Le Detector C+ est l'analyse de 1802 gènes avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 92,5% (*André Rosenthal, ESMO 2010*). C'est là un test innovant, peu invasif avec une sensibilité et une spécificité très intéressante. Cependant c'est un test de dépistage plus coûteux qu'un hémocult.

Le traitement du cancer colorectal de stade avancé

Les outils pronostiques que nous avons actuellement en pathologie moléculaires sont limités à la recherche de mutations KRAS, BRAF et à la recherche du déficit de MMR (mismatch repair) ou instabilité microsatellitaire (MSI). Le statut KRAS sauvage est prédictif de la réponse aux inhibiteurs de l'EGFR. Le statut BRAF a un intérêt pronostic dans les CCR métastatiques. Certains patients pris en charge pour un CCR présentent une prédisposition génétique : le HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer). Il existe deux techniques actuellement reconnues pour la recherche du déficit MMR, la voie moléculaire qui permet de rechercher le déficit du gène et l'immunohistochimie qui recherche la perte d'expression des protéines hMLH1, hMSH2 mais aussi PMS1, PMS2 et hMSH6. De nombreux autres facteurs pronostiques sont actuellement en cours de développement, afin d'adapter la stratégie thérapeutique à chaque patient individuellement voire d'évoluer vers une désescalade de traitement. L'oncotype DX, correspondant à une signature de 7 gènes, a une valeur prédictive (HR=1,47) proche de celle du statut KRAS et représente donc peu d'intérêt en clinique (*ESMO 2010 Quirke P*). Les techniques comme le microarray, le CGH (comparative genomic hybridization) et la protéomique ne sont pas actuellement utilisées en routine et leur valeur clinique reste à déterminer.

Si l'anatomopathologiste recherche des facteurs moléculaires prédictifs de réponse et de survie, l'oncologue pour sa part doit faire face à deux questions récurrentes : Quel est le schéma le plus efficace ? et Comment limiter la toxicité ?

Le débat sur les pauses thérapeutiques, traitement intermittent versus continu, n'est pas clos (*Cornelis Punt, ESMO*

2010). L'étude COIN a permis de montrer la non infériorité de la chimiothérapie intermittente. L'avantage est de réduire la toxicité, et d'améliorer la qualité de vie. Le risque théorique est d'induire une chimiorésistance. Pour le traitement continu se pose la question du choix de traitement : poursuivre uniquement la thérapie ciblée ou maintenir également la chimiothérapie. Deux études tentent de nous donner la réponse : MACRO et CAIRO3. Dans l'étude MACRO les patients sont randomisés entre un traitement par CAPOX (capécitabine + oxaliplatine) associé au bevacizumab jusqu'à progression ou toxicité intolérable ou 6 cycles de CAPOX + bevacizumab suivi par le bevacizumab en monothérapie. Les premiers résultats montrent que le maintien par bevacizumab seul n'est pas inférieur en terme de PFS. Dans l'étude CAIRO3 les patients sont randomisés après traitement d'induction par CAPOX + bevacizumab entre un traitement par capécitabine + bevacizumab ou une surveillance jusqu'à progression. L'étude de la toxicité dans le bras chimiothérapie + bevacizumab jusqu'à progression sera une donnée déterminante.

La place des thérapies ciblées a été précisée par Koehne et Roth (*Koehne C-H et A. Roth, ESMO 2010*) en rapportant les différentes études du bevacizumab, du cetuximab et du panitumumab. Les inhibiteurs du VEGF et les inhibiteurs de l'EGFR sont les deux thérapies ciblées dont l'effet est reconnu dans le CCR. Le bevacizumab a sa place en association à la bi-chimiothérapie mais aussi au 5FU (ou capécitabine) seul. Les inhibiteurs de l'EGFR ont leur place en cas de statut sauvage du KRAS. Ils sont bénéfiques en cas de métastases hépatiques ou sites métastatiques multiples, mais leur effet est nul en cas de PS=2 (étude CRYSTAL). L'association des inhibiteurs de l'EGFR aux inhibiteurs du VEGF semble bénéfique dans des études précliniques. Mais dans les études cliniques leur

association apparaît délétère (PACCE et CAIRO2).

De larges programmes translationnels sont lancés afin d'améliorer nos connaissances biologiques de l'expression génomique des tumeurs afin de mieux cibler nos patients. Devant l'avènement des thérapies ciblées de plus en plus nombreuses, il est urgent de développer des biomarqueurs fiables, ainsi que des algorithmes décisionnels afin de cibler la population qui pourra bénéficier du traitement (*Sabine Tejpar, ESMO 2010*). Le seul biomarqueur qu'on a actuellement reste le statut KRAS pour déterminer la réponse au panitumumab et au cetuximab.

En conclusion après l'ESMO 2010, le choix thérapeutique se fait en fonction de l'état général du patient et de l'agressivité de la maladie. Si la maladie est agressive et l'état général conservé il faut viser un taux de réponse maximal (Goldberg, 2008) et réfléchir en terme de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG).

Les traitements de première ligne métastatique dans le CCR : Trois études décevantes car toutes négatives

Horizon II est une étude de phase III randomisée, contrôlée comparant FOLFOX ou XELOX +/- Cediranib ou placebo. Le cediranib est un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant les 3 récepteurs de VEGF. L'étude inclus 860 patients dont 502 dans le bras cediranib et 358 dans le bras placebo. Il existe deux critères de jugement principaux, la PFS et l'OS. Les critères secondaires sont la réponse globale, la durée de réponse, le taux de résection hépatique et la tolérance. Les patients dans le bras cediranib ont une meilleure survie sans progression (8,6 vs 8,2 mois, HR=0,84, IC95% : 0,73-0,98, p=0,0121) mais au

dépens d'une majoration de la toxicité. Il y a plus de toxicité de grade ≥ 3 (78 vs 62%) et plus d'effets secondaires graves (41 vs 29%) dans le bras expérimental. Il y a notamment plus de diarrhée, d'hypertension artérielle et de neutropénie. L'étude était négative pour le 2e critère de jugement principal, l'OS et les critères secondaires (*Paulo Hoff, ESMO 2010, LBA19*).

Horizon III était une étude de phase III comparant le cediranib au bevacizumab en association au FOLFOX6 modifié. Le critère principal était de montrer une non infériorité du cediranib en terme de survie sans progression. Les critères secondaires sont la survie globale, le taux de réponse global et la tolérance. L'étude inclus 1422 patients dont 709 dans le bras cediranib et 713 dans le bras bevacizumab. L'étude n'a pas pu montrer la non infériorité du cediranib. La survie sans progression (HR=1,1, IC95% : 0,97-1,25), la survie globale (HR=0,94, IC95% : 0,79-1,12) et le taux de réponse global sont équivalents dans les deux bras. Il existe une toxicité plus importante (>5%) et une réduction du nombre de cycles de chimiothérapie (10 vs 12) dans le bras expérimental. Donc l'antiangiogénique de référence dans le cancer colorectal métastatique reste le bevacizumab (*Hans-Joachim Schmoll, ESMO 2010, 5800*).

Nordic VII est une étude de phase III pour laquelle 571 patients sont randomisés selon trois bras de traitement: FLOX (oxaliplatine 85 mg/m² J1, 5-FU bolus 500 mg/m² et folinate 60 mg/m² J1 et J2), FLOX + cetuximab jusqu'à progression, FLOX en intermittent (16 semaines) + cetuximab en continu jusqu'à progression. Le critère de jugement principal est la SSP, l'étude est réalisée en intention de traiter. 40% des patients sont KRAS mutés (87% des patients analysés) et 12% BRAF mutés (81% analysés). L'étude est négative pour la SSP (HR=0,89, IC95% : 0,72-1,11), la survie globale (HR=1,06, IC95% : 0,83-1,35, p=0,67) et le taux de réponse (OR=1,35, IC95% : 0,9-2,02, p=0,15). Il faut noter que le 5FU a été administré en bolus. Mais plusieurs

éléments ont pu être confirmés pour le CCR de stade IV : Le statut KRAS n'a pas de valeur pronostique, les patients BRAF mutés ont un mauvais pronostic (survie globale 7,6 vs 20,4 mois) et faire une chimiothérapie intermittente est un schéma valide (*Kjell Magne Tveit, ESMO 2010, LBA20*).

Une étude de phase II randomisée contrôlée d'un inhibiteur de la voie Hedgehog le GDC 0449 (150mg/j PO) associé au FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab en continu jusqu'à progression ou toxicité intolérable a été réalisée chez 199 patients (98 bras GDC, 101 bras placebo). Le critère de jugement principal était la SSP. L'étude était négative pour la survie sans progression et le taux de réponse global. L'analyse pour la survie globale n'était pas communiquée. Dans cette étude la toxicité était nettement supérieure dans le bras GDC, avec plus d'anorexie, de perte de poids, de spasmes musculaires et de dysgueisie. Il y a eu 4 décès toxiques dans le bras expérimental (4,1%). Donc les inhibiteurs de la voie Hedgehog n'ont pas leur place dans le CCR (*Jordan Berlin, ESMO 2010, LBA21*).

Conclusion

L'ESMO 2010 a permis d'évoquer de nombreuses pistes dans le dépistage moléculaire et l'élaboration de facteurs prédictifs de réponse ou de survie. Les différents marqueurs identifiés (les cellules tumorales circulantes et le polymorphisme du gène EZH2 comme facteurs pronostiques, le taux d'amphiréguline circulante comme biomarqueur de la réponse aux inhibiteurs de l'EGFR) doivent être confirmés sur de plus larges échantillons. Pour cela l'ESMO aura été source d'espoir. L'ESMO n'aura en revanche pas permis d'identifier de nouvelles thérapeutiques dans le cancer colorectal métastatique ou adjuvant. Vivement l'ESMO 2011. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Onco urologie

LAURENCE ALBIGES^(1,2), CHRISTOPHE MASSARD⁽²⁾

1 : Hôpital Henri Mondor, Créteil

2 : Institut Gustave Roussy, Villejuif

Cancer de la prostate

La principale nouveauté de l'ESMO 2010 en onco-urologie concerne le cancer de la prostate. Rappelons que l'année 2010 est particulièrement riche pour le cancer de la prostate car après les résultats présentés à l'ASCO GU puis l'ASCO démontrant l'intérêt du cabazitaxel en deuxième ligne de chimiothérapie, chez des patients métastatiques résistants au docétaxel, ainsi que la démonstration de l'intérêt du dénosumab sur les complications osseuses graves, la troisième avancée concerne maintenant les **"hormono-thérapies de nouvelle génération"** : l'**acétate d'abiratéron**.

Il s'agit de la présentation par JS de Bono des résultats de l'essai randomisé évaluant l'abiratéron *versus* placebo en seconde ligne de traitement après échec du docétaxel (Essai COU-AA-301) dans le cancer de prostate métastatique en phase de résistance à la castration (CPRC). Le CPRC, défini par un dosage de testostéronémie <0,5ng/ml dans un cadre de progression tumorale objective (PSA, imagerie) constitue un véritable challenge thérapeutique pour les cliniciens. Les données de biologie ont clairement établi que le récepteur aux androgènes

demeure une voie de signalisation fondamentale dans l'évolution de CPRC. Le développement des inhibiteurs du récepteur aux androgènes semble prometteur dans ce contexte. C'est effectivement ce qui peut être observé avec les résultats de cet essai de phase III. L'abiratéron est un inhibiteur du CYP17 (enzyme également appelée 17 α -hydroxylase/17,20-lyase). Cette enzyme est impliquée dans la synthèse de la dihydroépiandrostènedione (DHEA) et de l'androstènedione, aboutissant à la production de testostérone. L'abiratéron inhibe la synthèse des androgènes au niveau testiculaire, surrénalien et prostatique.

Cette phase III présente les résultats de l'association Abiraterone 1000mg (250mgx4, voie orale) par jour en association à la prednisone 10mg (5mgx2) par jour *versus* placebo avec prednisone 10mg.

Sur le critère de jugement principal qui est la survie globale, il existe une différence significative en faveur de l'abiratéron : 14,8 mois vs 10,9 mois, $P < 0.0001$, HR : 0.646 (0.54-0.77). Les critères de jugement secondaires sont également tous en faveur de l'abiratéron : temps jusqu'à progression biologique (10,2 mois vs 6,6mois); temps jusqu'à progression radiologique (5,6 mois vs 3,6 mois) ; réponse biologique (29,1% vs 5,5%). Les effets secondaires les plus fréquemment

observés sont la rétention hydro sodée (30,5 % vs 22,3%) et l'hypokaliémie (17,1% vs 8,4%).

En pratique l'abiratéron va donc représenter un des outils thérapeutiques clés des années à venir, les soumissions FDA et EMEA sont en cours. Nous ne disposons pas de données sur la séquence thérapeutique optimale en phase de résistance à la castration. Soulignons néanmoins que l'abiratéron est actuellement évalué en phase de résistance à la castration avant la première ligne de chimiothérapie par docétaxel (Essai COU-AA-302).

Tumeurs germinales

La seule communication orale (#8690) portant sur les tumeurs germinales a été présentée par Karim Fizazi (IGR, Villejuif) au nom du GETUG. Il s'agit des résultats du protocole de phase II prospectif multicentrique évaluant le **triplet : GEMCITABINE, CISPLATINE, et IFOSFAMIDE (GIP)** chez les patients en rechute métastatique de bon pronostic d'une tumeur germinale (facteurs pronostiques identifiés). En effet, le traitement de référence de la première rechute métastatique chez ces patients était classiquement un

triplet comprenant un sel de platine, l'ifosfamide et un 3^{ème} agent pouvant être la vinblastine ou le paclitaxel. Cet étude a suivi 37 patients traités par 4 cycles de GIP: 54% de réponses complètes ont été obtenues et 27% de réponse partielles ont été observées avec 50% de survie sans progression à 2 ans. C'est la toxicité hématologique qui est au premier plan avec 22% de neutropénie fébrile et 50% de thrombopénie nécessitant un support transfusionnel.

Cancer du rein

Il s'agit de la présentation par Cora Sternberg (#LBA22) des données finales de survie globale pour le **pazopanib** en première ligne métastatique des cancers

du rein à cellules claires (patients naïfs de tout traitement) ou après échec d'une première ligne de traitement par cytokines. Cet essai, randomisé contre placebo avait démontré un gain en survie sans progression dans la population globale : 9,2 mois vs 4, 2 mois dans le bras placebo, présent aussi bien chez les patients naïfs de tout traitement et en seconde ligne après échec de cytokine.

Il n'existe pas de différence en survie globale : médiane 22,9 mois vs 20,5 mois respectivement dans les bras pazopanib et placebo, principalement à mettre sur le compte d'un cross over rapide et important (54%) des patients initialement sous placebo.

Le tivozanib (#8680) a également été présenté dans le cadre d'un essai de phase II randomisé de design particulier, orienté selon la réponse radiologique

précoce. En effet les patients présentant une réponse tumorale >25% sur la première évaluation, poursuivait le tivozanib (PFS= 17,7 mois, n=78); les patients rapidement progressifs, pour lesquels le traitement a été interrompu définitivement (n=76) et enfin, seuls les patients présentant une taille tumorale globalement stable (défini par une variation de moins de 25% de la taille tumorale) étaient randomisés entre poursuite du tivozanib (n=58) et le placebo (n=58) pour une durée de 12 semaines. La survie des patients randomisés dans le bras tivozanib était de 12,1 mois vs 6,3 mois dans le bras placebo. La phase III est actuellement en cours. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Bulletin d'abonnement

Réflexions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

► Déductible de vos frais professionnels

Médecin

Institution

Interne/Étudiant (joindre un justificatif)

Étranger (Dom-Tom inclus)

☐ 1 an : 50 €

☐ 2 ans : 80 €

☐ 1 an : 70 €

☐ 2 ans : 120 €

☐ 1 an : 30 €

☐ 2 ans : 55 €

☐ 1 an : 63 €

☐ 2 ans : 100 €



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

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

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

Bulletin à retourner à :

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

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

Cancer du sein

JOHANNA WASSERMANN

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Le congrès 2010 de l'ESMO n'a pas présenté d'avancée majeure modifiant la pratique clinique ni de « scoop » pour la prise en charge du cancer du sein. Il a cependant permis de confirmer des données antérieures ou d'approfondir certaines thématiques comme la prise en charge des cancers triple négatifs, le rôle des antiangiogéniques ou encore la place des signatures moléculaires.

Sein précoce

Traitement loco-régional

▶▶▶▶

Radiothérapie axillaire

L'essai prospectif OTOASOR (Abstr LBA10, G. Péley) a randomisé avant la chirurgie 2106 patientes (ptes) entre curage axillaire (CA) et radiothérapie axillaire de 50Gy (RTA) en cas de ganglion sentinelle positif (GS+). Sur les 526 ptes ayant un GS+, 244 ont eu un CA et 230 ont eu une RTA. Avec un suivi médian de 43 mois il n'y avait pas de différence entre le CA et la RTA sur le taux de récurrence axillaire (0,82% vs 1,30%) ni sur la survie globale (SG). Le résultat du CA influait sur la décision de radiothérapie adjuvante mais pas celle du traitement systémique. Ces résultats nécessitent confirmation avant l'application en pratique chez les ptes ayant un GS+.

Traitement adjuvant

▶▶▶▶

Acide Zolédronique

La mise à jour des résultats de survie à 62 mois de l'essai ABCSG-12 ont été présentés par G. Steger (Abstr 217, M. Gnant). Cet essai comparant la Goserelin en association avec le Tamoxifène (TAM) ou l'Anastrozole (ANA) +/- Acide Zolédronique (ZOL) chez les patientes non ménopausées ne retrouvait pas de différence de survie sans récurrence (SSR) entre le bras TAM et le bras ANA. Le risque de rechute était diminué

de 32% chez les ptes traitées par ZOL par rapport à celles qui n'en recevaient pas, quelle que soit l'hormonothérapie (HT) (HR=0,68 p=0,008). A noter que la SG était inférieure dans le bras ANA, ce que les auteurs justifient par le plus faible nombre d'options thérapeutiques en cas de rechute.

Rappelons, de plus, que la combinaison agoniste de la LHRH et anti-aromatase n'est pas un traitement standard chez ces ptes non-ménopausées au contraire du tamoxifène.

▶▶▶▶

Signatures moléculaires

La signature PRO_10 est un score pronostique de 10 gènes impliqués dans la prolifération, qui est réalisable sur du tissu inclus en paraffine. Ce score a été validé dans un échantillon de ptes issues de l'essai BIG 1-98 qui comparait letrozole et tamoxifène chez les ptes ménopausées (Antonov J et al BMC Cancer 2010 10 37).

Une équipe Suisse a présenté une étude cas-témoin revalidant ce score chez des patientes « de la vraie vie » (Abstr 221, A. Moor). 48 cas ayant rechuté dans les 5 ans après le diagnostic ont été appariés (sur le statut ganglionnaire, le stade T, le grade histologique, le statut RE et HER2, l'âge et le traitement adjuvant) avec 48 témoins n'ayant pas rechuté après au moins 5 ans. Le score PRO_10 était pronostique de la rechute dans la population complète et dans le sous-groupe de patientes N- et grade 2.

SCORE	ELEVE	BAS	p
SSR à 5 ans	29%	67%	0,002
SSR médiane	4 ans	Non atteinte	
SG à 5 ans	71%	91%	0,0057
SG médiane	8,1 ans	Non atteinte	

PRO_10 - Résultats dans la population globale

Ce score semble donc intéressant à ajouter comme aide à la décision de traitement adjuvant chez les patientes RH+ ménopausées en particulier les N- et grade II.

Oncotype DX (ODX) est une signature de 21 gènes classant le risque de récurrence en 3 groupes : élevé (> 30), intermédiaire (18 à 30) ou bas (< 18). Le groupe Espagnol GEICAM a évalué l'impact de ODX sur la décision de traitement adjuvant en demandant à des cliniciens de choisir le traitement adjuvant de patientes ménopausées N- RE+ HER2- avant et après connaissance du résultat de ODX (Abstr 222, J. Albanell). Dans 28% des cas le choix du traitement changeait après connaissance du résultat.

L'essai TAILORx, conduit actuellement, cherche à déterminer le traitement optimal : chimiothérapie (CT) + HT ou HT seule chez les patientes ayant un score intermédiaire de récurrence selon Oncotype DX avec un seuil modifié : de 11 à 25 = risque intermédiaire.

Une étude économique présentée par Wilson (Abstr 223) a cherché à évaluer l'impact économique de l'utilisation de ODX pour la décision de traitement adjuvant connaissant le coût du test ODX : 2911 euros et le coût de 4 cycles de chimiothérapie par docetaxel-endoxan + GCSF : 13264 euros.

La conclusion de cette étude est que le test ODX pourrait permettre de faire des économies si on utilise le seuil de 18 comme bas risque ou si la CT n'est administrée qu'aux hauts risques selon la définition de TAILORx (soit > 25). Seuls les résultats de l'essai TAILORx pourront donc permettre de conclure sur l'impact économique de l'utilisation de cette signature moléculaire.

Une étude Belge illustre bien la variabilité de décision de traitement adjuvant selon les équipes (Abstr 241, P. Cusumano). 135 ptes ont été étudiées pour lesquelles un test Mammprint (MP) (signature 70 gènes) avait été fait mais non utilisé pour la décision de traitement adjuvant. Dans un tiers des cas la décision de traitement ne concordait pas avec les résultats du test MP (19% des bas risques recevaient de la CT et 44% des hauts risques ne recevaient pas de CT). Ces cas discordants ont été rediscutés dans 3 RCP différentes en aveugle puis connaissant les résultats du test. Dans plus de la moitié des cas la nouvelle décision de traitement différait de la RCP initiale. Après connaissance des résultats de MP la décision variait encore dans la moitié des cas pour les hauts risques. Au final le résultat du test MP aurait modifié la décision de traitement initial dans plus de 10% des cas.

Sein métastatique

■ Nouvelles molécules

▶▶▶▶

Eribulin

L'étude de phase III EMBRACE présentée à l'ASCO cette année (abstr CRA1004, C. Twelves) montrait une amélioration de la

survie avec l'Eribulin (E) par rapport à un traitement au choix du praticien chez des ptes lourdement prétraitées (13,1 mois vs 10,6 mois ; p= 0,04) sans amélioration de la survie sans progression (SSP) après revue centralisée. Les principales toxicités étaient l'asthénie (7,6%), la neutropénie (44%), la neuropathie périphérique (8,4%). L'Eribulin est un analogue de synthèse d'un extrait d'éponge marine inhibant les microtubules selon un mécanisme différent des taxanes. Les auteurs ont présenté à l'ESMO l'analyse de sous-groupe planifiée de cette étude (Abstr 275, C. Twelves). Une amélioration de la SG ou une tendance non significative était observée dans le bras E dans tous les sous-groupes : HR+, HR-, HER2+, HER2-, TN, prétraitement par capecitabine ou non.

■ Cancers du sein triple-négatifs (TN)

▶▶▶▶

Inhibiteurs de PARP

Les TN forment un sous-type agressif associé à des défauts de réparation de l'ADN incluant des dysfonction de BRCA1. Ces cellules tumorales sont sensibles à l'inhibition de PARP1, une enzyme clé dans la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN. De nombreux inhibiteurs de PARP sont en cours de développement pour cette population et plusieurs phase I avaient été présentées à l'ASCO avec des résultats d'efficacité et de toxicité variables. J. O'Shaughnessy a présenté les résultats d'une phase II randomisée avec un inhibiteur de PARP intra-veineux : l'Iniparib (INI) (Abstr LBA11). 123 ptes TN ayant reçu 2 lignes ou moins de CT étaient randomisées entre Carboplatine- Gemcitabine (CG) + ou - INI. L'objectif primaire était le bénéfice clinique (BC). Les objectifs secondaires étaient le taux de réponses objectives (RO) la SG et la SSP. Un cross-over a concerné 30% des ptes.

	CG	CG + INI
BC	33,9 %	55,7 %
RO	32,3 %	52,5 %
SSP	3,6 mois	5,9 mois
SG	7,7 mois	12,3 mois

Résultats Carboplatine-Gemcitabine +/- Iniparib

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de toxicité entre les deux bras. Une phase III est en cours, des essais en néoadjuvant et en adjuvant sont à venir. On peut toutefois se demander si le bras contrôle choisi était vraiment optimal.

▶▶▶▶

Inhibiteurs de l'EGFR

Une surexpression de l'EGFR est souvent retrouvée dans les TN et il semble y avoir une synergie entre inhibiteur de l'EGFR et sels de platine (Corkery B. et al, Annals of Oncology

2009 20 5). Une étude de phase II randomisée a donc été réalisée dont les résultats ont été présentés en session plénière (Abstr 274, J. Baselga). 173 ptes TN étaient randomisées 2:1 entre Cisplatine (CDDP) seul ou en association au Cetuximab (Cetux). Un cross-over a concerné 30 ptes progressives sous CDDP seul. L'objectif primaire était la RO.

173 ptes	CDDP	CDDP + Cetux
RO	10,3%	20,0%
SSP	1,5 mois	3,7 mois

Résultats Cisplatine +/- Cetuximab

Un quart des ptes avaient été pré-traités par CT dans les 2 bras. Il y avait 5% de toxicité de grade 3/4 dans les 2 bras. Les toxicités respectivement dans le bras avec et sans Cétux étaient : rash acnéiforme 14% vs 0%, neutropénie 9,6% vs 5,3%, fatigue 8,8% vs 7%, dyspnée 6,1 % vs 1,8%.

■ Cancers du sein surexprimant HER-2

▶▶▶▶

T-DM1

Le Trastuzumab-DM1 (T-DM1) est une drogue combinant les propriétés de ciblage de l'anticorps dirigé contre le Her-2, trastuzumab (TZM), avec l'agent antimicrotubule, DM-1. Les résultats préliminaires après 6 mois de suivi de la première étude de phase II randomisée du T-DM1 en 1^{ère} ligne ont été présentés en session plénière (Abstr LBA3, E. Perez). 137 ptes étaient randomisées entre T-DM1 en monothérapie et association TZM-Docetaxel. La SSP et la tolérance, qui sont les objectifs primaires de cette études sont en attente.

137 ptes	TZM + docetaxel	T-DM1
Réponse objective	29%	32%
Réponse complète	1%	3%
Réponse partielle	28%	29%
Maladie Stable	29%	22%
Bénéfice clinique	40%	37%

Résultats T-DM1 vs Trastuzumab + Docetaxel

Par ailleurs I. Krop a présenté les résultats d'une phase II qui évaluait le T-DM1 à la dose de 3,6 mg/kg toutes les 3 semaines en monothérapie chez des ptes multitraitées. Les objectifs principaux étaient la RO et la tolérance. 110 ptes ont été incluses. Elles avaient reçu une médiane de 7 traitements antérieurs. Après relecture seules 77 ptes (70%) avaient un statut HER-2 confirmé. Après un suivi médian de 12,1 mois les résultats sont les suivants :

	Population totale (n=110)	HER-2 confirmé (n=77)
RO	33%	40%
BC	48%	-
SSP	6,9 mois	8,0 mois

Résultats T-DM1 monothérapie

Ces résultats très encourageants dans cette population lourdement pré-traitée sont d'autant plus intéressants qu'ils sont accompagnés d'une toxicité acceptable avec des effets secondaires essentiellement de grade 1-2 : fatigue (62%), nausées (37%), et thrombopénies (33%).

■ Antiangiogéniques

▶▶▶▶

Bevacizumab

Une partie de la "poster discussion" a été consacrée à l'utilisation des antiangiogéniques dans le traitement du cancer du sein métastatique. Une méta-analyse des 3 essais avec le bévacizumab (BV) en 1^{ère} ligne (E2100, AVADO, RIBBON-1) avait été présentée à l'ASCO (Abstr 1005) retrouvant un bénéfice de 2,5 mois en SSP mais pas de gain en SG.

D. Miles a réalisé une méta-analyse de ces 3 essais en étudiant le sous-groupe des plus de 65 ans (Abstr 278).

	CT seule (n=208)	CT + BV (n=322)
RO	25,5%	34,2%
SSP	6,9 mois	9,9 mois IC95% [0,52-0,89]
Survie à 1 an	73%	73,1%
Toxicités grade 3 à 5	53,5%	65,6%
HTA	3,9%	11,8%

Résultats chimiothérapie +/- Bévacizumab +65 ans

La survie globale ne différait pas dans les 2 groupes. Ces résultats sont donc concordant avec le reste de la population que ce soit en terme d'efficacité que de taux d'HTA.

Deux travaux concernant le BV en entretien ont également été rapportés. Le premier décrivait les résultats des ptes ayant continué le BV en entretien après traitement par Paclitaxel (P) hebdomadaire + BV dans l'essai E2100 (Abstr 280, S. Phan). Dans la plupart des cas le P avait été arrêté pour neuropathie. Chez ces 73 ptes la SSP était de 13,3 mois. Le deuxième présentait l'évaluation prospective de 30 ptes traitées par BV en maintenance après traitement par taxanes + BV (Abstr 304, Russillo).

La médiane de SSP de la maintenance était de 6,8 mois sans effet secondaire grave. Ces données nécessitent d'être confirmées par des études spécifiques à cette question. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Actualités thérapeutiques Boehringer

(samedi 9 octobre 2010)

ANATOLE CESSOT - Service Oncologie - Hôpital Cochin, Paris

Le développement de nouveaux médicaments en cancérologie par Boehringer Ingelheim concerne principalement les thérapies ciblées. Les 2 principaux médicaments en cours de développement sont l'Afinib, et le BIBF 1120.

L'Afinib (BIBW 2992)

C'est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Il est évalué dans plusieurs indications dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) dans le groupe d'études appelé LUX-Lung.

Les résultats de l'**étude LUX-Lung 1** ont été présentés cette année à l'ESMO. Il s'agit de la première étude qui a évalué ce médicament dans un essai clinique de phase III. Les résultats de cette étude sont encourageants pour les patients atteints de CBNPC déjà traités par de la chimiothérapie et par un inhibiteur de l'EGFR de première génération (erlotinib ou gefitinib). L'objectif principal de cette étude n'a pas été atteint car il n'y avait pas de différence de survie significative entre le bras placebo et le bras Afinib. Cependant, c'est la première fois qu'un médicament permet d'augmenter la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse dans cette indication.

L'étude LUX-Lung 3 est une étude randomisée ouverte de phase III qui évalue l'efficacité de l'Afinib en première ligne de traitement de CBNPC en comparaison à une chimiothérapie par cisplatine premetrexed, chez des patients porteurs de la mutation activatrice de l'EGFR. L'objectif principal est la SSP. Les résultats de cette étude seront intéressants car l'efficacité de l'Afinib en première ligne de traitement pourrait être meilleure que celle observée en troisième ou quatrième ligne dans l'étude LUX-Lung 1.

L'étude LUX-Lung 5 est une étude randomisée ouverte de phase III qui évalue l'ajout de la chimiothérapie par paclitaxel à l'Afinib après progression tumorale sous Afinib, en comparaison à une chimiothérapie choisie par l'investigateur. Les patients inclus doivent avoir déjà reçu de l'erlotinib ou du gefitinib, et une chimiothérapie à base de platine. Ce dernier critère d'inclusion est levé si les patients ont tiré un bénéfice du traitement par gefitinib ou erlotinib. Cette étude est ambitieuse dans la mesure où il a été montré que l'association d'un inhibiteur de l'EGFR de première génération n'apporte pas de bénéfice aux patients (*Giaccone, Herbst et al. 2004; Herbst, Giaccone et al. 2004; Herbst, Prager et al. 2005; Gatzemeier, Pluzanska et al. 2007*). Les résultats permettront ainsi de préciser

la stratégie d'utilisation à adopter avec ce nouvel inhibiteur de l'EGFR.

L'étude LUX-Lung 6 est une étude randomisée ouverte de phase III qui compare l'Afinib (40 mg) à une chimiothérapie par cisplatine gemcitabine en première ligne de traitement chez les patients porteurs de la mutation activatrice de l'EGFR. En cas de bonne tolérance, la dose d'Afinib est augmentée à 50 mg par jour. Ceci permettra d'obtenir les premières données quant à l'éventuelle opportunité d'une ascension de dose de ce médicament, comme cela a pu être montré avec un autre inhibiteur de tyrosine kinase, le sorafenib (*Amato, Harris et al. 2007*).

Le BIBF 1120

C'est un inhibiteur d'angiokinasés qui agit sur le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR), le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGFR) et le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR), qui ont tous les 3 un rôle dans la néo-angiogenèse tumorale. Il est administré par voie orale.

Cette molécule est en cours d'évaluation dans un essai clinique de phase III randomisé, en 2e ligne de traitement et

en association avec le premetrexed, chez des patients atteints de CBNPC. Elle est également en cours d'évaluation dans un essai clinique de phase II chez des patients atteints de cancer colo-rectal. Celui-ci compare BIBF et chimiothérapie par 5FU Oxaliplatine (mFolFOX6) versus bevacizumab et mFolFOX6. Ceci permettra d'obtenir les premières indications concernant son efficacité dans une indication où un autre traitement antiangiogénique a été montré efficace (*Hurwitz, Fehrenbacher et al. 2004; Giantonio, Catalano et al. 2007*).

Le BI 6727

C'est un inhibiteur de la Polo-like kinase 1 (Plk1). La Plk1 est une sérine/thréonine kinase qui régule le déroulement du cycle cellulaire. Elle agit sur la formation du fuseau mitotique par l'activation de complexes CDK/cyclines. Le BI 6727 est le premier inhibiteur de Plk1 en cours de développement. Il est administré par voie parentérale.

Cette molécule est en cours d'évaluation dans un essai clinique randomisé de phase II. Il évalue l'efficacité du BI 6727

lorsqu'il est ajouté au premetrexed, chez des patients atteints de CBNPC ayant déjà reçu une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Ainsi, avec le large panel d'études en cours dans différents domaines de l'oncologie, Boehringer Ingelheim sera sans aucun doute en mesure de proposer une ou plusieurs thérapies ciblées aux patients atteints de cancer dans les années à venir. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Amato, Harris, et al. (2007). "A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC)." *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings*.
- Gatzemeier, U., A. Pluzanska, et al. (2007). "Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial." *J Clin Oncol* 25(12):1545-1552.
- Giaccone, G., R. S. Herbst, et al. (2004). "Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1." *J Clin Oncol* 22(5):777-784.
- Giantonio, B. J., P. J. Catalano, et al. (2007). "Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200." *J Clin Oncol* 25(12):1539-1544.
- Herbst, R. S., G. Giaccone, et al. (2004). "Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2." *J Clin Oncol* 22(5):785-794.
- Herbst, R. S., D. Prager, et al. (2005). "TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer." *J Clin Oncol* 23(25):5892-5899.
- Hurwitz, H., L. Fehrenbacher, et al. (2004). "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer." *N Engl J Med* 350(23):2335-2342.



Actualité thérapeutique

PRÉSIDENT : THIERRY LEBRET - Suresnes

RAPPORTEUR : KARELLE GOUTORBE - Paris

Faisant son apparition dans l'ère du symposium à 3 entrées, cette session, sous la présidence du **Pr Thierry Lebret**, nous a proposé un rapide balayage de l'actualité dans trois domaines thérapeutiques bien distincts que sont : **l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), le cancer du rein métastatique et le cancer de la prostate.**

La question fut d'abord posée de la pertinence des associations médicamenteuses dans l'HBP et de leurs conditions d'utilisation.

Le **Dr Haillet** énuméra trois bithérapies possibles que sont les α -bloquants combinés soit à un antimuscarinique (en cas de troubles cholinergiques prédominants), soit à un IPDE5 (inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5), soit à un 5-ARI (inhibiteur de la 5- α -réductase) pour les troubles urinaires du bas appareil. Ces associations se révèlent plus efficaces que la monothérapie puisqu'une synergie se crée, comme c'est le cas entre un inhibiteur de la 5- α -réductase et un α -bloquant. C'est ce qu'a mis en évidence une ancienne étude, M-TOPS, démontrant le bénéfice de l'association sur la progression de l'HBP. L'étude COMBAT comparant l'association dutastéride (5ARI)-tamsulosine (α -bloquant) à chacune de ces molécules en monothérapie, confirme l'efficacité de l'association sur l'IPSS (score international des symptômes liés à une

pathologie de la prostate). De plus, elle diminue le risque de plus de 50% d'avoir une évolution défavorable de l'HBP ou de la rétention. Mais quel type de patient peut bénéficier de cette association? Pour un IPSS supérieur à 20, l'association se révèle incontestablement plus efficace. Lorsque celui-ci est inférieur à 20, la supériorité de l'association est moins nette mais elle reste toutefois profitable. Il n'apparaît donc pas de profil de patients bien défini. Il existe cependant des effets indésirables au niveau sexuel comme le trouble de l'éjaculation ou l'impuissance. Ainsi, un α -bloquant associé à un IPDE5 serait à réserver aux cas particuliers. Si sa combinaison à un antimuscarinique n'est qu'en développement, la bithérapie α -bloquant et 5-ARI s'imposerait en première intention. Cependant, peut-on garder une bonne sexualité avec cette bithérapie?

Le **Pr Costa** s'appuie sur l'étude MSAM-7 portant sur 12815 patients pour nous démontrer que l'augmentation des troubles urinaires, accroît également les troubles d'ordre sexuels. Le traitement de l'HBP a un retentissement sur la sexualité mais celui-ci peut être positif comme c'est le cas avec l'alfuzosine ou les α -bloquants. Cependant, le traitement peut avoir une influence plus délétère comme après une chirurgie.

Dans l'étude **COMBAT**, même s'il a été rapporté des effets indésirables au niveau sexuel (dysfonctionnement érectile, ...), le pourcentage d'arrêt d'étude est très faible (environ 1%) et

l'incidence de ces effets diminue fortement avec le temps. Plus généralement, en pratique, un effet nocebo est mis en évidence puisque des troubles sexuels apparaissent chez 43% des patients lorsque ceux-ci sont prévenus du risque de survenue. Alors que ce pourcentage est bien moindre chez les patients ignorant ces effets secondaires. En cas d'apparition de ces troubles sexuels, l'interruption du traitement n'est pas toujours à recommander ou, du moins, nécessite une surveillance particulière. Il est possible de passer à la chirurgie mais le patient doit être informé des éventuels risques de complications.

D'autre part, le traitement du trouble sexuel par un IPDE5 est également envisageable. Concernant les troubles de l'éjaculation, il est préférable de changer d' α -bloquant. Dans ce cas, la prescription de Combodart® (spécialité associant le dutastéride à la talmodusine) pourra être remplacée par Avodart® (dutastéride) associé à un autre α -bloquant.

Dans le cancer du rein métastatique, les possibilités de traitement, évoqués par le **Dr Escudier**, étaient auparavant très simples puisque le praticien ne disposait que de l'interféron et de l'interleukine 2. Aujourd'hui, le choix s'est considérablement développé d'abord avec le sunitinib et le sorafenib puis avec l'arrivée de nouvelles molécules telles que le pazopanib (Votrient®), inhibiteur des récepteurs au VEGF (vascular endothelial growth factor), au PEGF (platelet-derived growth factor)

et c-kit (cytokine), ou le bevacizumab (Avastin®),... **Ces nouveaux traitements ont démontrés une augmentation de la survie sans progression: 11,1 mois avec le pazopanib versus 2,8 mois dans le bras placebo.** Certes le pazopanib n'allonge pas significativement la survie globale dans cet essai versus placebo. Cependant, si l'on regarde plus globalement les données historiques de survie médiane, on constate qu'elle était de 12 mois en 2000 alors qu'aujourd'hui, elle atteint 24 mois avec ces nouveaux médicaments. L'intérêt du pazopanib par rapport aux autres molécules est sa toxicité grade 3-4 qui est plus limitée notamment en termes de syndromes main-pieds et au niveau digestif.

Deux études sont actuellement en cours : l'une comparant le pazopanib au sunitinib et l'autre est une étude de préférence du patient. Dans cette dernière, le patient reçoit en aveugle, pendant 22 semaines, le pazopanib suivi du sunitinib ou ces deux traitements dans l'ordre inverse puis on lui demande s'il préfère le premier ou le second produit. De plus, d'autres molécules innovantes sont à l'étude comme l'axitinib ou le tivozanib. Dans la stratégie thérapeutique, le traitement du cancer du rein prendrait, pour certains patients, tout son intérêt en adjuvant après chirurgie. Le Pr Méjean tente de nous éclairer sur le profil des patients susceptibles d'en bénéficier. Les critères utilisés pour établir l'UISS (le TNM, l'ECOG et le grade de Fuhrman) ou le SSIGN (Stade, Size, Grade, Necrosis) peuvent être des indicateurs.

Cependant, seuls trois de ces critères semblent facilement identifiables et fiables: ce sont la taille, la nécrose et

l'ECOG (ou PS). Le TNM, ayant beaucoup évolué depuis 1987, il est difficile de savoir si le TNM 2010 reste fiable. Le grade, établi par Susan Fuhrman en 1962, fait actuellement débat. Pour certains, l'âge est également un critère à ne pas négliger. Les sous types histologiques ont fait l'objet d'études qui se révèlent être contradictoires et discordantes.

A l'avenir, pour détecter si un patient possède un risque évolutif, la réponse viendra probablement des profils moléculaires, plus précisément de ce que l'on appelle les "signatures moléculaires" de la tumeur. Quelques essais cliniques, au stade adjuvant, sont en cours comme l'**étude PROTECT** qui compare le pazopanib au placebo chez des patients à cellules claires.

La prévention et le dépistage du cancer de la prostate, ont été abordés par les **Drs Doublet et Desgrandchamps**. En effet, une partie non négligeable des cancers de la prostate étant asymptomatiques, le dépistage est un élément clé. Dans la prévention, l'**étude REDUCE**, portant sur 6729 hommes âgés de 50 à 75 ans, a mis en évidence l'intérêt du dutastéride versus placebo, qui permettrait lors d'un traitement régulier de réduire de 23% le risque de cancer au bout de 4 ans. Cependant, dans cette pathologie, il est dorénavant admis que la mortalité à 10 ans dû au cancer est d'un tiers. Un autre tiers des patients décèdent pour une raison non liée à la maladie et un tiers restent toujours en vie à 10 ans. Chez les patients présentant un cancer de Gleason inférieur à 7, aucune mortalité à 10 ans n'est décelée. Ainsi, le risque vital est lié aux tumeurs de Gleason 7 et plus. La mortalité à 15 ans d'un cancer de

Gleason 7 s'élève à 50% environ. La prévention des métastases est également au cœur de la problématique puisque le risque métastatique à 12 ans s'élève à 26%. Dans ce cas, la prévention par dutastéride pendant 4 ans reste relative. Il serait nécessaire d'évaluer les résultats de façon plus durable dans le temps.

Par contre, chez des patients ciblés à risque élevé de cancer de la prostate, cette stratégie de prévention peut être intéressante. Les facteurs de risque seraient l'âge des patients, la race noire, les antécédents familiaux (dans ce cas, le risque est doublé) ou un PSA élevé. En effet, chez les patients atteints d'une forme familiale de la maladie, la réduction du risque de cancer à 4 ans atteindrait 31,4 % avec le dutastéride.

Ainsi, **les outils thérapeutiques à disposition pour la prévention** de ces cancers pourraient être la diététique (notamment les antioxydants), les inhibiteurs de cox 2 et les inhibiteurs de la 5- α -réductase de type 1 ou 2. Les deux principales études ayant démontré un intérêt sont l'étude PCPT évaluant la réduction du risque de cancer avec le finastéride à un peu plus de 20% et l'étude REDUCE où ce taux est de 23% avec le dutastéride mais sans avoir d'incidence sur les cancers à haut risque (Gleason 7 et plus). Le bénéfice de la prévention par dutastéride est donc à relativiser puisque ce traitement permettrait de réduire le risque de mortalité chez des patients pour lesquels la maladie n'est le plus souvent pas mortelle... ■

Conflits d'intérêts : aucun

Stratégies thérapeutiques du cancer de la prostate résistant à la castration

ENTRETIEN AVEC LE PR. THIERRY LEBRET - Hôpital Foch, Suresnes

»»»»

Comment traiter les cancers prostatiques résistants à la castration ?

Face à la résistance à la castration d'un cancer prostatique, la connaissance de la biologie tumorale a mis en évidence l'implication de nouvelles cibles thérapeutiques comme le récepteur aux androgènes.

Des œstrogènes aux nouveaux anti-androgènes, les traitements disponibles ou en développement sont multiples. Les inhibiteurs de l'endothéline, l'abiraterone, le MDV3100 ou le RD162 en sont les exemples les plus prometteurs.

»»»»

Comment s'assure-t-on de cette résistance ?

La résistance à la castration s'illustre par une ascension biologique du taux de PSA survenant après une période de stabilisation sous agonistes de LHRH ou après pulpectomie (ablation du testicule). La vérification de cet échec de suppression androgénique de première ligne passe par un dosage de testostéronémie.

»»»»

De quelles options dispose le médecin ?

Il y a d'abord l'abstention thérapeutique. Pour un patient en situation de résistance à la castration, un bilan général doit rechercher la présence d'une maladie métastatique. Une analyse de la chronologie de la maladie

doit permettre d'évaluer le risque de décès par cancer prostatique en fonction des délais d'apparition des différentes récidives. Le temps de doublement de PSA, le taux de PSA sous hormonothérapie et le délai d'apparition de la résistance à la castration sont des éléments prédictifs de l'évolution du cancer prostatique et doivent être confrontés à l'âge et à l'état général du patient.

Dans l'histoire naturelle de la maladie, la survenue d'une résistance à l'androgéno-suppression alourdit le pronostic mais les chances de survie à 5 ans s'élèvent à 62 % et la médiane de progression métastatique est de 3 ans. La prise de décision entre abstention thérapeutique assortie d'une surveillance et traitement actif dépend des bénéfices recherchés par rapport aux toxicités connues ou éventuelles.

»»»»

Et si il faut agir ?

Le médecin peut recourir aux œstrogènes. Leur utilisation dans le traitement du cancer de la prostate existe depuis 70 ans.

La posologie habituelle de 1 mg/kg correspond à un consensus d'experts. Son efficacité en seconde ligne varie de 62 à 13 % sur la réponse biologique, selon qu'il s'agit d'une première manipulation hormonale ou non.

Cliniquement, l'efficacité serait de 63 % sur la survie à 2 ans et de 83 % sur les

symptômes à 6 mois. Mais il faut savoir que les œstrogènes sont toxiques pour l'appareil cardio-vasculaire, avec un doublement de cette morbi-mortalité sur une période d'utilisation de 4 ans. L'utilisation des œstrogènes en seconde ligne doit donc être prudente sur le plan cardio-vasculaire et elle ne doit pas retarder une éventuelle chimiothérapie. Elle doit par ailleurs être précoce dans les premières lignes de manipulation hormonale pour être efficace.

»»»»

De quelles autres armes dispose le médecin ?

Il y a les inhibiteurs spécifiques du récepteur de l'endothéline A. Les endothélines sont des peptides vasoconstricteurs impliqués dans la carcinogenèse. L'évaluation de leurs inhibiteurs relève actuellement du domaine de l'essai thérapeutique. Leurs propriétés ne sont pas cytotoxiques ou anti-hormonales mais anti-prolifératives, anti-apoptotiques et anti-angiogéniques.

Ces inhibiteurs pourraient avoir une place dans le traitement des cancers de la prostate métastatiques ou résistants à la castration. Une étude a démontré en 2009 un gain de survie globale de 7 mois pour les patients sous zibotentan (ZD4054) par rapport à un groupe contrôle⁽¹⁾.

Dans cette étude étaient inclus des patients métastatiques et des patients

1 : James ND, Caty A, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. Eur Urol 2009;55:1112-23.

avec cancer résistant à la castration. Les effets clinico-biologiques étaient dissociés, avec une amélioration clinique sans amélioration biologique. Le profil de tolérance était acceptable. Il serait actuellement possible d'inclure un patient en résistance à la castration, asymptomatique, avec PSA ascendant et sans métastase dans un essai clinique de phase 3 pour cette molécule à 10 mg, et pour laquelle le critère principal est la survie globale.

►►►►

Vous avez aussi évoqué l'abiratérone

Pour la quasi-totalité des patients devenus résistants à la castration, le niveau d'expression intra-tumorale du récepteur aux androgènes est élevé et vaut les niveaux d'expression observés avant castration, d'où le rôle, déterminant, de cible biologique que joue la voie du récepteur aux androgènes.

La production des androgènes est multi-sites et leur suppression peut passer par différents moyens : pulpectomie, agonistes de la LH-RH, kétoconazole pour la production surrénalienne.

La découverte récente d'un site de production intratumorale d'androgènes à partir de formes précurseurs d'origine surrénalienne incite à cibler la production des androgènes à ce niveau. L'abiratérone permet une inhibition de la synthèse des métabolites surrénaux. En association avec la prednisone afin d'éviter les effets tensionnels et métaboliques, l'abiratérone a permis, en clinique, d'obtenir une réponse biologique sur le PSA chez 80 % des patients chimio-naïfs et chez 50 % des patients ayant eu une chimiothérapie. Les limites actuelles de l'indication de l'abiratérone pour cancer prostatique

résistant à la castration sont le niveau de preuve qui reste insuffisant en l'absence de résultats d'études de phase 3, la méconnaissance de la tolérance, notamment en association avec la prednisone au long cours, et la fermeture récente des essais cliniques l'évaluant.

►►►►

Mais il existe aussi de nouveaux anti-androgènes ?

De nouvelles molécules sont apparues qui ciblent directement le récepteur aux androgènes pour contrer l'activation intra-tumorale de la voie du récepteur aux androgènes.

Ces nouveaux anti-androgènes comme le RD162 ou le MDV3100 ont été développés après screening de centaines d'anti-androgènes. Leurs propriétés, sur lignées cellulaires ou sur modèles animaux, sont une meilleure affinité pour le récepteur aux androgènes, une réduction de la translocation nucléaire de celui-ci, une altération des liaisons ADN et une diminution de l'activation de ses cofacteurs.

L'efficacité de ces molécules a été confirmée chez l'homme en phase 1-2 avec une baisse de PSA de moitié chez 56 % des patients. Ils n'ont par ailleurs pas d'action agoniste.

Les essais cliniques actuellement ouverts avec le MDV3100 concernent des patients en échappement thérapeutique après chimiothérapie. Une étude de phase 3 incluant des patients métastatiques chimio-naïfs doit ouvrir fin 2010.

L'inclusion dans des essais cliniques portant ces nouvelles molécules est une opportunité qui doit être proposée aux patients.

►►►►

Enfin, y a-t-il des avancées en chimiothérapie de 2^{ème} ligne ?

Oui et c'est très important. Il s'agit des résultats de l'étude TROPIC (en fait c'est la première chimiothérapie qui montre un effet en seconde ligne sur le cancer qui résiste à la castration et à la première ligne de chimiothérapie).

Le Cabazitaxel ouvre une nouvelle voie thérapeutique. En effet, sur le cancer de prostate qui résiste à la castration chirurgicale, le seul traitement de référence était jusqu'à présent le Docétaxel (Taxotere). Ce traitement permettait un gain de survie de 18 mois.

En deuxième ligne, il n'y avait aucun traitement disponible efficace. Aujourd'hui, grâce au Cabazitaxel, l'étude TROPIC nous a montré qu'il existait une possibilité de traiter de nouveau avec un Taxane, concluant à un bénéfice en termes de survie.

Le Cabazitaxel démontre une amélioration significative de la survie globale contre la Mitoxantrone : survie globale médiane (15.1 mois versus 12.7 mois) avec deux fois plus de patients en vie à 2 ans et une réduction de 30 % du risque de décès.

Le Cabazitaxel est donc le premier traitement à démontrer un bénéfice en termes de survie pour les patients résistants à la castration chirurgicale et au Taxotere. En résumé, la Mitoxantrone avait démontré un bénéfice clinique sans gain de survie. Le Taxotere un bénéfice en termes de survie globale avec un bénéfice clinique. Le Cabazitaxel démontre un bénéfice en termes de survie en deuxième ligne. ■

Communiqué de Presse
de l'AFU (Association Française d'Urologie)

Cancer de la prostate : vous avez dit une maladie chronique ?

MODÉRATEURS : *PHILIPPE BEUZEBOC - Paris*
MARC ZERBIB - Paris

RAPPORTEUR : *KARELLE GOUTORBE - Paris*

Si l'objectif affiché de ce symposium était de traiter de la chronicité du cancer de la prostate, ce fut surtout l'occasion d'évoquer les traitements futurs avec une actualité 2010 riche en nouveautés. Concernant l'aspect chronique de ce cancer, le duo de modérateurs urologue-oncologue, **Pr Marc Zerbib et Dr Philippe Beuzeboc**, ne manquèrent pas de nous rappeler la faible mortalité liée à cette pathologie (2%/an) malgré l'incidence toujours en hausse mais aussi de souligner l'importance du diagnostic précoce. En effet, les patients détectés précocement sont guéris dans 80% des cas.

Au plan physiopathologique, le **Pr Soulié** a fait le point sur les causes de la sensibilité des cellules tumorales et sur les principaux mécanismes de résistance aux traitements. Quel que soit le type de cellules prostatiques (luminales, basales ou neuro-endocrines), le chef d'orchestre de leur génome n'est autre que le récepteur aux androgènes (RA) composé de 919 acides aminés (110 kDa). Structuré en quatre parties (liaison au ligand principal, migration nucléaire, arrimage sur l'ADN et transcription des gènes), il permet de réguler les gènes codant pour les protéines impliquées dans la prolifération, la survie cellulaire et l'activité sécrétoire. Son action reste contrôlée

par des protéines co-régulatrices dont le déséquilibre va favoriser le développement de cellules tumorales. Ainsi, les éléments favorables au développement du cancer sont les cellules souches quiescentes, les cellules luminaires, les cellules intermédiaires progénitrices et les cellules neuro-endocrines. D'autre part, les quatre grands mécanismes de résistance à la castration chimique sont connus comme étant : la mutation fonctionnelle du RA, la surexpression du RA, l'augmentation des androgènes intra-tumoraux et l'activation du RA indépendant du ligand. Ainsi, la cellule prostatique a, à sa disposition, à la fois plus de RA et plus de ligands, cibles sur lesquelles les traitements vont pouvoir intervenir. D'un point de vue clinique, les cancers résistants à la castration se définissent par une testostéronémie faible couplée à une progression tumorale.

Quels sont alors les nouveaux traitements susceptibles d'apporter des réponses dans la prise en charge de la maladie avancée ?

D'après le **Pr Peyromaure**, on peut se référer à six grandes familles thérapeutiques : les nouveaux traitements hormonaux (abiraterone, MDV 3100), ceux ayant une cible osseuse (denosumab, zoledronate), les traitements anti-clustérine, les médicaments anti-angiogéniques, la chimiothérapie et les médicaments ayant pour cible le système immunitaire. La molécule la plus prometteuse serait

l'abiraterone, hormonothérapie administrée par voie orale, inhibiteur sélectif du cytochrome P17.

Plusieurs études de phase II en administration après échec au docétaxel ou avant celui-ci, se sont révélées positives sur la diminution du taux de PSA (baisse du taux de PSA chez 70% des patients en échec au docétaxel et réduction d'au moins 50% du PSA chez 70% des patients avant traitement par docétaxel). **Le plus intéressant est l'étude de phase III** testant l'abiraterone *versus* placebo chez 1158 patients en échec au docétaxel et présentant une amélioration significative de la survie globale (survie médiane de 14,8 mois avec l'abiraterone *versus* 10,9 mois dans le bras placebo), quel que soit le groupe de patients étudiés.

Une étude de phase III évaluant cette molécule *versus* placebo avant traitement par docétaxel, est en cours. Les résultats sont attendus pour l'année prochaine. Autre traitement hormonal novateur, le MDV 3100, administré également par voie orale, est un anti-androgène non stéroïdien ayant une affinité accrue avec RA et inhibant la translocation nucléaire. Là aussi, des études de phases II se sont révélées positives concernant la diminution du taux de PSA avant et après traitement par chimiothérapie (baisse de PSA de moitié chez 62% des patients, non prétraités). Une étude de phase III comparant le MDV 3100 à la prednisone chez 1170 patients prétraités par

chimiothérapie est actuellement en cours.

Un autre essai de phase III incluant des patients métastatiques chimio-naïfs doit ouvrir fin 2010. Parmi les médicaments ayant une cible osseuse, le denosumab, administré en sous-cutanée, est un anticorps monoclonal anti Rank Ligand avec une action inhibitrice sur les ostéoclastes. Il a fait l'objet d'une phase III le comparant à l'acide zolédronique chez 1200 patients. Si le risque de premier évènement osseux est diminué de 18% dans le bras denosumab par rapport à l'autre bras de l'étude, il n'a pas été observé de différence significative en termes de survie globale. **Une seconde étude de phase III**, en cours, *versus* placebo, portant sur 1400 patients, nous permettra peut-être de préciser l'intérêt du denosumab sur la prévention des métastases osseuses.

Le zibotentan, administré par voie orale, est un antagoniste spécifique du récepteur ET-1 (endothéline 1). Dans une **étude de phase II randomisée** incluant 312 patients et évaluant deux doses (10 et 15 mg/j), le zibotentan a démontré une amélioration significative de la survie globale *versus* placebo (24,5 mois et 23,5 mois *versus* 17,3 mois). **Trois nouvelles études de phase III** (Enthuse) sont en cours afin d'approfondir l'évaluation de cette molécule. Déjà utilisé dans les cancers du sein, du poumon et colorectal, le bevacizumab est ici testé en phase III chez 1000 patients présentant un cancer de la prostate résistant. Le bras bevacizumab-docétaxel a mis en évidence, par rapport au bras placebo-docétaxel, une amélioration du PSA et de la survie sans progression sans pour autant avoir d'impact sur la survie globale. Autre molécule à l'étude, l'aflibercept (VEGF-Trap) est actuellement

évaluée selon un schéma docétaxel-prednisone-aflibercept *versus* docétaxel-prednisone.

Concernant la chimiothérapie, le **Pr Oudard**, nous rappelle l'intérêt suscité en 2004 par l'étude TAX 327, mettant en évidence une augmentation significative de la survie globale de plus de deux mois avec le docétaxel (Taxotere®) administré toutes les 3 semaines par rapport à la mitoxantrone, faisant ainsi du docétaxel le standard en première ligne métastatique des cancers hormono-résistants. Si depuis, peu de nouveautés sont venues s'ajouter dans le traitement par chimiothérapie, le cabazitaxel (Jevtana®) a démontré cette année son efficacité dans une **étude d'enregistrement de phase III** (TROPIC), réalisé dans 26 pays et ayant permis son homologation par la FDA en juin 2010.

Le cabazitaxel 25 mg/m² toutes les 3 semaines était comparé à la mitoxantrone 12 mg/m² toutes les 3 semaines chez 755 patients. Cette étude est positive pour le cabazitaxel en termes de survie globale médiane (15.1 mois *versus* 12.7 mois) avec deux fois plus de patients en vie à 2 ans et une réduction de 30% du risque de décès. L'amélioration se retrouve dans tous les sous-groupes de patients. Au niveau tolérance, on observe avec le cabazitaxel 7.5% de neutropénies fébriles grade 3 et 6.2% de diarrhée grade 3 mais aucune neuropathie. Dans la stratégie thérapeutique, cette molécule pourrait ainsi trouver sa place en deuxième ligne métastatique. Concernant les stades plus précoces de la maladie, le docétaxel est à l'essai en néo-adjuvant (GETUG 12) selon un schéma hormonothérapie *versus* hormonothérapie plus docétaxel associé à l'estrามustine. Au total, trois protocoles en cours portent sur le

docétaxel aux stades précoces (GETUG 12, Rising et GETUG15). Il n'a pas été répertorié de décès toxiques et on observe une bonne tolérance au traitement.

Si les années 2004 à 2009 se sont révélés peu prolifiques en nouvelles études, le **Pr Fizazi** nous confirme que 2010 semble être un bon cru. **Quatre molécules ont ainsi prouvé leur efficacité en phase III**: le sipuleucel-T (premier vaccin pour le traitement du cancer de la prostate) qui a démontré un bénéfice en survie globale, le denosumab pour éviter les complications osseuses graves ainsi que le cabazitaxel et l'abiraterone qui ont tous deux également montré un gain en survie globale.

La stratégie thérapeutique pour la prise en charge des cancers métastatiques pourrait donc s'en trouver modifiée. Ainsi, le denosumab peut être utilisé en cas de métastases osseuses. Chez les patients asymptomatiques, on pourrait avoir recours au sipuleucel-T ou au docétaxel. Le traitement par docétaxel reste cependant le standard chez les patients symptomatiques. Les patients en progression après docétaxel pourraient recevoir soit le cabazitaxel, soit l'abiraterone.

Enfin, pour les patients encore résistants, des essais cliniques sont à l'étude. En effet, de nombreux essais thérapeutiques sont prévus en 2011-2012, pour tester ces molécules à d'autres stades de la maladie ou pour en évaluer de nouvelles telles que l'ipilimumab ou l'Alpharadin (radium radioactif).

Ainsi, toutes ces nouvelles alternatives thérapeutiques tendent à favoriser, pour de nombreux patients, l'aspect chronique de cette maladie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Innovation dans le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate

PRÉSIDENT : LAURENT BOCCON-GIBOD - Paris

RAPPORTEUR : KARELLE GOUTORBE - Paris

Le symposium, proposé par les laboratoires Ferring, sous la présidence du Pr Boccon-Gibod, nous proposait d'aborder les innovations dans le diagnostic et le traitement par hormonothérapie du cancer de la prostate.

Après un état des lieux sur les nouveaux marqueurs diagnostiques de ce cancer (PCA3, PRO PSA) par le Docteur De La Taille, les Docteurs Perrin et Moser proposèrent un focus sur les biopsies prostatiques ciblées par l'imagerie moderne. L'avenir passerait par l'amélioration des techniques de biopsies prostatiques afin de cibler les zones tumorales et d'éviter les manipulations répétitives. Puis, le Professeur Tombal évoqua les nouvelles perspectives de traitement par hormonothérapie qui viennent enrichir l'arsenal thérapeutique. Ainsi, le dégarélix (Firmagon®) a

récemment été mis à disposition sur le marché européen. Cette molécule est un nouvel antagoniste des récepteurs de la GnRH indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant.

Le dégarélix a un mécanisme d'action novateur qui se distingue des hormonothérapies habituellement utilisées. Administré par injections sous-cutanée, il réduit rapidement le taux d'antigènes spécifiques prostatiques (PSA) en se fixant de façon compétitive et réversible sur les récepteurs de la GnRH de l'hypophyse. Le blocage des récepteurs entraîne ainsi immédiatement une réduction de la libération des gonadotrophines, hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH), et donc de la sécrétion de testostérone par les testicules.

Dans l'étude clinique pivotale de phase III, portant sur 620 patients, le dégarélix entraîne une diminution plus rapide de la testostéronémie et du taux de PSA que la leuproréline, un des traitements classiques du cancer de la prostate avancé. L'administration de dégarélix a permis d'observer dans cet essai, une réduction du taux de testostérone en dessous de 0,5 ng/ml en moins de trois jours chez plus de 96% des patients. Ainsi, le traitement produit un effet rapide comparable à celui obtenu après la chirurgie. Dans ces études, le médicament était généralement bien toléré. Les effets secondaires sont ceux habituellement observés après castration.. ■

Conflits d'intérêts : aucun

La trabectédine – Yondelis® - Pharma Mar IGCS 2010 :

International Gynecologic Cancer Society (23-26 Octobre 2010- Prague)

PATRICIA PAUTIER - Département Médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Le symposium PharmaMar qui a eu lieu à l'IGCS a été l'occasion d'une réflexion sur la prise en charge des récidives du cancer de l'ovaire (**Pr Colombo, Pr Poveda, Pr Ledermann**), sur la place du Yondelis® dans cette indication ainsi que la toxicité de l'association Yondelis® Caelyx® (**Dr Gonzales Martin**). Il a également permis de faire le point sur la prise en charge des sarcomes utérins (Isabelle Ray Coquard) et de la place des nouvelles drogues, en particulier du Yondelis®, dans cette indication.

Le cancer de l'ovaire conserve un pronostic globalement médiocre et représente encore la première cause de mortalité par cancers gynécologiques dans les pays industrialisés. La prise en charge des cancers de l'ovaire en première ligne continue est relativement standardisée avec des groupes pronostiques de patientes définies essentiellement en fonction de la prise en charge chirurgicale. La prise en charge des malades en rechute évolue également. On peut ainsi définir des populations différentes de patientes en fonction de cette récidive. Le temps avant récidive est l'élément pronostic le plus important qui définit également une partie de la prise en charge. Ainsi la définition de la sensibilité au platine évolue-t-elle un peu avec le temps et l'apparition d'une sensibilité intermédiaire entre 6 et 12 mois où la réintroduction systématique du platine

est discutable et discutée comme l'a très bien démontré le **Pr Poveda**.

Malgré les progrès de ces dernières décennies dans la connaissance de la pathologie, des rechutes surviennent encore chez 75% des patientes à un stade avancé. La rechute survient généralement dans les 5 à 20 mois suivant le diagnostic dans la grande majorité des cas.

L'impact du traitement des rechutes du cancer de l'ovaire est important puisqu'au fil du temps et avec la mise à disposition de plusieurs nouvelles thérapeutiques, la survie sans rechute mais également la survie globale se sont améliorées. C'est pourquoi chaque opportunité de nouveau traitement ou de nouvelle ligne de chimiothérapie supplémentaire est un pas potentiel vers l'allongement de la survie des patientes. Les facteurs prédictifs de réponse à une 2^{ème} ligne sont bien identifiés au premier rang desquels figure la durée de l'intervalle libre sans platine (IL). Depuis les années 90, on classe les rechutes en délai de rechute par rapport au traitement antérieur par sel de platine (dernier cycle reçu) qui permet d'évaluer les chances de réponse à une deuxième ligne à base de sel de platine ou à une deuxième ligne. On peut ainsi identifier 4 catégories de patientes en rechute selon la durée de l'intervalle libre correspondant à des pronostics bien distincts. On distingue donc les rechutes sensibles (IL > 12 mois) avec un taux de réponse attendu à la 2^{ème} ligne de 30 à

60% selon l'intervalle (plus l'intervalle est grand, plus le taux de réponse est important avec des taux de réponse proches de ceux en première ligne pour les rechutes survenant après 2 ans); partiellement sensibles (IL 6 - 12 mois) dont le taux de réponse attendu n'est que de 20 - 25%; résistantes (IL < 6 mois) dont les taux de réponse au platine sont inférieurs à 10% et réfractaires (progression sous traitement de 1^{ère} ligne). Seules les patientes en rechute sensible pourront espérer une survie prolongée. Dans le cas de rechutes sensibles, après avoir démontré qu'il fallait réintroduire un sel de platine [Cantu et al J Clin Oncol. 2002;20:1232-7], il est actuellement recommandé d'utiliser une association de carboplatine à une deuxième drogue (Paclitaxel®, Caelyx®, et éventuellement Gemzar®).

En Effet l'**étude ICON 4** a clairement démontré qu'il y a un bénéfice en survie à l'utilisation d'une association carboplatine paclitaxel plutôt que du carboplatine en monothérapie [ICON 4 Lancet 2003 ; 361:2099] ; plus récemment dans l'**étude CALYPSO**, l'association carboplatine Caelyx® est équivalente en survie à l'association carboplatine paclitaxel avec un profil de toxicité différent et est donc une alternative à la reprise du taxol [Pujade-Lauraine et al JCO 2010 ; 28:3323]. Pfisterer [Pfisterer et al JCO 2006 ; 24:4699] n'a pas retrouvé de bénéfice en survie mais un bénéfice en PFS à

l'adjonction du Gemzar® au carbo-platine.

Dans le cadre d'une maladie résistante au platine, on traitera préférentiellement les patientes par une monothérapie de type Caelyx®, Hycantin®, Gemzar® ou on proposera à ces patientes un essai thérapeutique, chez les patientes avec une rechute sensible, la reprise du traitement de base de sels de platine est l'attitude standard depuis les résultats de l'étude **ICON4**.

La question de la place éventuelle d'une association sans platine dans le cadre des rechutes sensibles, et en particulier dans la population qui bénéficie le moins de la reprise du platine, à savoir les rechutes de sensibilité intermédiaire (6-12 mois) fut l'objet de la présentation du **Pr Ledermann** qui a fait part de ses réflexions sur le bénéfice potentiel de l'augmentation de l'intervalle libre sans platine dans la prise en charge des rechutes.

L'étude de Pignata en 2006 [Pignata et al. Oncology 2006;71:320-6] analysant des patientes présentant une rechute sensible (>6 mois) et traitées par sel de platine (66%) ou non (34%) est intéressante. Le taux de réponse à la reprise du platine dépend bien sûr de l'intervalle libre sans platine. Dans le groupe des 146 patientes n'ayant pas reçu de sel de platine à la première rechute, 68 ont reçu un sel de platine par la suite et présentent un taux de réponse presque aussi important qu'en première rechute. D'autres données cliniques et précliniques font penser qu'augmenter artificiellement l'intervalle libre sans platine grâce à un traitement sans platine pourrait être bénéfique en augmentant le taux de réponse au platine lors de sa reprise.

Des nouvelles molécules sont développées dans le cancer de l'ovaire en rechute dont la plupart sont particulièrement actives en cas de maladie sensible au platine. C'est l'exemple de la trabectédine qui était développé. Le **Pr Colombo** a rappelé les résultats dans le cancer de l'ovaire ; trois essais de

phase II ont été conduits en monothérapie selon des schémas et posologies variées ayant inclus un total d'environ 300 patientes et ont démontré l'efficacité de la trabectédine dans cette pathologie notamment chez les patientes en rechute sensible.

Une étude de phase III a ensuite comparé chez des patientes en rechute non réfractaires après une ligne de chimiothérapie, une monochimiothérapie par Caelyx® (50 mg/m² toutes les 4 semaines) à l'association Caelyx® (30 mg/m²) et trabectédine (1,1 mg/m² sur 3 heures) toutes les 3 semaines. 672 patientes ont été incluses avec une stratification selon la sensibilité au platine et l'état général. Quelque soit la méthode d'évaluation, la médiane de survie sans progression (SSP) a été toujours en faveur de l'association trabectédine-PLD : 5,8 *versus* 7,3 mois, HR : 0,79, p=0,019. Le bénéfice est le plus important chez les patientes présentant une rechute sensible au platine. Dans les sous groupes des patientes en rechute de sensibilité intermédiaire (6-12 mois), les médianes de SSP sont de 5,5 mois *versus* 7,4 mois, et de 8,9 mois *versus* 11,1 mois en rechute de plus de 12 mois. Par ailleurs, le délai avant la reprise d'une chimiothérapie à base de platine est prolongé de (8,4 à 11,1 mois pour les rechutes sensibles ; et 7,9 mois à 9,8 mois pour les rechutes de sensibilité intermédiaire). Par ailleurs la sensibilité à la reprise du platine semble plus importante dans le bras qui prolonge la PFI puisque la survie globale de cette population calculée à partir de la reprise d'un sel de platine quel qu'en soit la ligne est de 13,3 mois pour la population ayant reçu l'association *versus* 9,8 mois (p = 0.03 ; HR:0.63). C'est résultats confortent l'idée qu'une augmentation du temps sans platine lors de la rechute augmente la sensibilité à la reprise de platine par la suite. De plus, alors que l'analyse finale de la survie globale sur l'ensemble des patientes ne montre pas d'avantage significatif (19,5 *versus* 22,4 mois), celle-

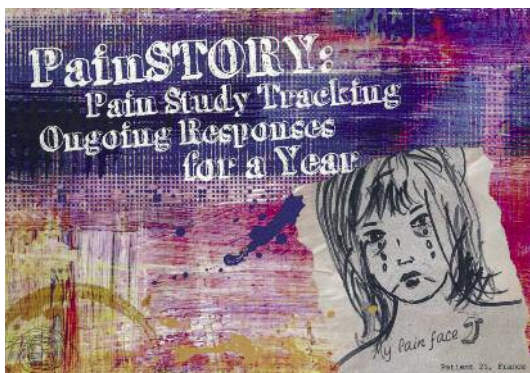
ci est significativement en faveur de l'association dans le groupe de sensibilité intermédiaire : 17,1 *versus* 23 mois, p=0,0015 et pourrait être liée à l'augmentation de l'intervalle libre sans platine. Cette hypothèse va être testée dans l'essai **INNOVATYON** coordonné par le **Pr Colombo** et qui compare en phase III l'association trabectédine Caelyx® avec reprise d'un traitement à base de platine lors de la reprise évolutive, à l'association carbo-platine Caelyx®.

Le Dr Gonzales a abordé la toxicité de l'association. Yondelis® - Caelyx® qui est prévisible et gérable. Il n'a pas été décrit de nouvelle toxicité. La neutropénie et l'élévation transitoire des transaminases sont les toxicités les plus fréquentes, apparaissent précocement et diminuent d'intensité au fur et à mesure des cycles, sans pour l'instant de conséquence clinique majeure. Il n'y a pas de toxicité cumulative. Le profil de toxicité est similaire chez les patientes âgées.

Le Dr Ray Cocquard a rappelé l'efficacité de la trabectédine dans les sarcomes et en particulier dans les liposarcomes et les léiomyosarcomes. Dans les différentes études de phase II en monothérapie les LMS utérins présentent des réponses. Une étude poolée de 5 études de phase II (Judson ASCO 2010) a permis de regrouper 62 patientes ayant reçu une médiane de 2 lignes de traitements avant le Yondelis® avec un taux de réponse de 18%, de stabilisation de 33% et une PFS à 3 mois de 46.4% et à 6 mois de 30.8%, ce qui rentre dans les critères d'efficacité de l'EORTC des drogues de seconde ligne dans les sarcomes. Une étude de phase II en première ligne dans les léiomyosarcomes associant doxorubicine et trabectédine et stratifiant localisations utérines et extra-utérines est en cours en France. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Mundipharma : redonner de la vie au temps... à l'enquête PainSTORY



Créée en 2000 en France, **Mundipharma SAS** fait partie des sociétés associées indépendantes, Purdue/Mundipharma/Napp, et est essentiellement centrée sur le **soulagement de la douleur**.

Après la première forme orale de morphine à LP, **Moscotin®** et sa forme à LI, **Sevedrol®**, Mundipharma SAS introduit en 2002 sur le marché un opioïde fort, l'oxycodone est un traitement de 1^{ère} intention dans les douleurs intenses lorsqu'un opioïde fort est nécessaire. En 2009, Mundipharma SAS réintègre également dans son portefeuille **Sophidone®** LP (hydro-morphone).

Avec une taille encore modeste (CA de 30 millions d'euros-140 collaborateurs) compensée par une forte réactivité, Mundipharma SAS détient près de 15% de part de marché des antalgiques de palier 3 au dernier trimestre 2009.

L'utilisation thérapeutique des opioïdes est fréquemment associée à la survenue de dysfonctions intestinales et notamment d'une constipation qui peut affecter jusqu'à 90% des patients et avoir des répercussions importantes sur leur qualité de vie. C'est pourquoi, la recherche Mundipharma développe un antalgique **associant un opioïde de palier 3 agoniste pur (oxycodone) et un antagoniste (naloxone)**. Cette association a pour objectif de neutraliser la constipation induite par les opioïdes au niveau intestinal tout en maintenant l'efficacité analgésique au niveau du système nerveux central. Ce nouvel antalgique a été autorisé dans les 21 pays européens dont la France et sera prochainement commercialisé sous le nom de **Targinact®** (AMM en Juillet 2009).

À côté de son expertise en antalgie, Mundipharma s'est engagée depuis plusieurs années en **onco-hématologie** avec la spécialité **Depocyte®** dans la méningite lymphomateuse. De plus, en 2010, une nouvelle spécialité est commercialisée en France (**Levact®**) pour les traitements des lymphomes non-hodgkiniens, les myélomes multiples et des leucémies lymphoïdes chroniques.

Mundipharma souhaite étendre son engagement à d'autres domaines thérapeutiques, en particulier la rhumatologie (**Lodotra®**) et les maladies respiratoires. Une association fixe est actuellement en cours d'enregistrement en Europe (fluticasone propionate/formoterol fumarate), en partenariat avec skyePharma.

À cotés de partenariats étroits avec des sociétés savantes (SFETD, AFSOS, SFAP), Mundipharma a également lancé des études d'envergure européenne, dont récemment :

- **OCS 2-2009** : une enquête observationnelle dont le but est d'identifier le mécanisme physiopathologique des douleurs de fond sévères chez les patients cancéreux (277 patients) traités par oxycodone dans des centres de soins de la douleur et/ou de soins palliatifs. L'enquête révèle 350 douleurs de fond, avec EVA moyenne de 5,4, des douleurs mixtes dans 42% ; 462 accès douloureux transitoires pour 2/3, d'une durée supérieure à 30 min, avec EVA moyenne à 6,9 ; 60% se disaient constipés.
- **Dyonisos-2009/2010** : une enquête impliquant 520 patients cancéreux et dont l'objectif était de décrire la prévalence, les conséquences et la prise en charge des dysfonctions intestinales, notamment la constipation, induites par les opioïdes forts chez les patients cancéreux douloureux. Selon le médecin 86% étaient constipés, alors que objectivement 47% avaient moins de trois selles par semaine. Cette enquête a mis en valeur l'intérêt des scores BFI (médiane à 40) et KESS (médiane à 13). 13% des patients ont été hospitalisés en raison de leur constipation.

Rappelons enfin tout l'intérêt de l'enquête PainSTORY (*Pain Study Tracking Ongoing Responses For a Year*) :

Il s'agit de la première enquête jamais réalisée qui a suivi 294 patients souffrant de douleurs chroniques sur une année entière dans 13 pays. (douleurs liées à une arthrose, une ostéoporose, des douleurs lombaires, des douleurs neuropathiques, des douleurs mixtes, d'autres douleurs chroniques) et dont le niveau d'intensité était estimé >- 5-10.

L'enquête révèle qu'en Europe, 95% des personnes interrogées souffrent toujours de douleurs modérées à sévères après 12 mois de traitement. Pourtant, parmi les patients chez qui la douleur persiste, 64% sont convaincus d'avoir le traitement le plus approprié et 58% pensent que tout est mis en œuvre pour les aider. 75% d'entre eux sont satisfaits de leur dernière consultation à la fin de l'enquête et sont fidèles à leur médecin.

83% ont bénéficié d'un traitement prescrit sur ordonnance et 30% ont eu recours à des médicaments en vente libre (OTC). Parmi les patients traités pour une douleur modérée à sévère, 12% ont reçu une prescription d'opioïdes forts et 25% un opioïde faible selon les indications des médicaments de chaque pays.

On apprend également que près de la moitié des patients traités souffrent d'effets indésirables liés à leur traitement.

L'enquête Pain STORY révèle que la douleur a de nombreuses conséquences sur la vie des patients.

Six patients sur dix ont le sentiment que la douleur chronique contrôle leur vie, dont des difficultés pour marcher, dormir mais aussi pour s'occuper de leurs enfants, faire le ménage ou la cuisine, avec un impact significatif sur la capacité à travailler pour 67%.

L'impact émotionnel de la douleur est tout aussi pernicieux que son impact physique. 54% des patients français ont rapporté se sentir seuls face à leur douleur. Elle entraîne un sentiment d'anxiété ou de dépression chez 2/3 des patients. Pour 19% d'entre eux, la douleur est si intense qu'il leur arrive de souhaiter de mourir.

D'après une conférence de presse de Mundipharma

RÉFÉRENCES de l'article de Mario Campone (page 5)

- Abd El-Rehim, Dalia M, Graham Ball, Sarah E Pinder, Emad Rakha, Claire Paish, John F R Robertson, Douglas Macmillan, Roger W Blamey, et Ian O Ellis. 2005. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 116, n° 3 (Septembre 1): 340-350.
- Ariola, Edurne, Socorro Maria Rodriguez-Pinilla, Maryou B K Lambros, Robin L Jones, Michelle James, Kay Savage, Ian E Smith, Mitch Dowsett, et Jorge S Reis-Filho. 2007. Topoisomerase II alpha amplification may predict benefit from adjuvant anthracyclines in HER2 positive early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 106, n° 2 (Décembre): 181-189.
- Bauer, Katrina R, Monica Brown, Rosemary D Cress, Carol A Parise, et Vincent Caggiano. 2007. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 109, n° 9 (Mai 1): 1721-1728.
- Bear, Harry D, Stewart Anderson, Ann Brown, Roy Smith, Eleftherios P Mamounas, Bernard Fisher, Richard Margoless, et al. 2003. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 21, n° 22 (Novembre 15): 4165-4174.
- Bidard, F.-C, R Conforti, T Boulet, S Michiels, S Delaloge, et F André. 2007. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 18, n° 7 (Juillet): 1285-1286.
- Bryant, Helen E, Niklas Schultz, Huw D Thomas, Kayan M Parker, Dan Flower, Elena Lopez, Suzanne Kyle, Mark Meuth, Nicola J Curtin, et Thomas Hellday. 2005. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434, n° 7035 (Avril 14): 913-917.
- Burstein, Harold J, Anthony D Elias, Hope S Rugo, Melody A Cobleigh, Antonio C Wolff, Peter D Eisenberg, Mary Lehman, et al. 2008. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26, n° 11 (Avril 10): 1810-1816.
- Byrski, Tomasz, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski, Ewa Grzybowska, Magdalena Budryk, Malgorzata Stawicka, Tomasz Mierzwa, et al. 2010. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, n° 3 (Janvier 20): 375-379.
- Calza, Stefano, Per Hall, Gert Auer, Judith Bjöhle, Sigrid Kloor, Ulrike Kronenwett, Edison T Liu, et al. 2006. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Research: BCR* 8, n° 4: R34.
- Campone M, Bondarenko I, Brincat S, Epstein RJ, Munster PN, Dubois E, Martin EC, Turnbull K, Zacharchuk C. Preliminary results of a phase 2 study of bosutinib (SKI-606), a dual Src/Abl kinase inhibitor, in patients with advanced breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX*; 2007: abstract: 6062.
- Carey, Lisa A, E Claire Dees, Lynda Sawyer, Lisa Gatti, Dominic T Moore, Frances Collichio, David W Ollila, Carolyn I Sartor, Mark L Graham, et Charles M Perou. 2007. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 13, n° 8 (Avril 15): 2329-2334.
- Li A. Carey, H. S. Rugo, P. K. Marcom, W. Irvin, M. Ferraro, E. Burrows, X. He, C. M. Perou, E. P. Winer, TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1009).
- M. Cheang, S. K. Chia, D. Tu, S. Jiang, L. E. Shepherd, K. I. Pritchard, T. O. Nielsen. Anthracyclines in basal breast cancer: The NCIC-CTG trial MA5 comparing adjuvant CMF to CE. *J Clin Oncol* 27:155, 2009 (suppl; abstr 519).
- Colleone, Marco, Bernard F Cole, Giuseppe Viale, Meredith M Regan, Karen N Price, Eugenio Maiorano, Mauro G Mastropasqua, et al. 2010. Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, n° 18 (Jun 20): 2966-2973.
- Collins, Sean R, Kyle M Miller, Nancy L Maas, Assen Roguev, Jeffrey Fillingham, Clement S Chu, Maya Schuldiner, et al. 2007. Functional dissection of protein complexes involved in yeast chromosome biology using a genetic interaction map. *Nature* 446, n° 7137 (Avril 12): 806-810.
- Cristofanilli, M, P Morandi, S Krishnamurthy, J M Reuben, B-N Lee, D Francis, D J Booser, et al. 2008. Imatinib mesylate (Gleevec) in advanced breast cancer-expressing C-Kit or PDGFR-beta: clinical activity and biological correlations. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19, n° 10 (Octobre): 1713-1719.
- Dent, Rebecca, Maureen Trudeau, Kathleen I Pritchard, Wedad M Hanna, Harriet K Kahn, Carol A Sawka, Lavina A Lickley, Ellen Rawlinson, Ping Sun, et Steven A Narod. 2007. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 13, n° 15 (Août 1): 4429-4434.
- Dhesy-Thind, Bindi, Kathleen I Pritchard, Hans Messersmith, Frances O Malley, Leela Elavathil, et Maureen Trudeau. 2008. HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment* 109, n° 2 (Mai): 209-229.
- Di Leo A, Isola J, Piette F, Ejlersten B, Pritchard KI, Bartlett JMS, Desmedt C, Larsimont D, Tanner M, Mouridsen H, O'Malley FP, Twelves C, Cardoso F, Poole CJ, Piccart MJ, Buyse ME. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy. *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX*; 2008: abstract: 705.
- Di Micco, Raffaella, Marzia Fumagalli, Angela Cicalese, Sara Piccinin, Patrizia Gasparini, Chiara Luise, Catherine Schurra, et al. 2006. Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature* 444, n° 7119 (Novembre 30): 638-642.
- Ellis, Paul, Peter Barrett-Lee, Lindsay Johnson, David Cameron, Andrew Wardley, Susan O'Reilly, Mark Verrill, et al. 2009. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 373, n° 9676 (Mai 16): 1681-1692.
- Evan, G, et T Littlewood. 1998. A matter of life and cell death. *Science (New York, N.Y.)* 281, n° 5381 (Août 28): 1317-1322.
- Evan, Gerard I. 2006. Can't kick that oncogene habit. *Cancer Cell* 10, n° 5 (Novembre): 345-347.
- Farmer, Hannah, Nuala McCabe, Christopher J Lord, Andrew N J Tutt, Damian A Johnson, Tobias B Richardson, Manuela Santarosa, et al. 2005. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434, n° 7035 (Avril 14): 917-921.
- Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, Strauss LC, Fairchild J, Sy O, Roche H, Sparano J, Goldstein LJ. Phase II trial of dasatinib in triple-negative breast cancer: results of study CA180059. *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX*; 2008: abstract: 3118.
- Fong, Peter C, David S Boss, Timothy A Yap, Andrew Tutt, Peijun Wu, Marja Mergui-Roelvink, Peter Mortimer, et al. 2009. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *The New England Journal of Medicine* 361, n° 2 (Juillet 9): 123-134.
- Faulkes, W. D., K. Metcalfe, W. Hanna, H. T. Lynch, P. Ghadirian, N. Tung, O. Olopade, et al. 2003. Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma. *Cancer* 98, n° 8: 1569-1577.
- Faulkes, WD, JS Brunet, IM Stefansson, O Straume, PO Chappuis, LR Begin, N Hamel, et al. 2004a. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res* 64, n° 3: 830-835. 2004b. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res* 64, n° 3: 830-835.
- Faulkes, WD, IM Stefansson, PO Chappuis, LR Begin, JR Goffin, N Wong, M Trudel, et LA Akslen. 2003. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95, n° 19: 1482-1485.
- Frasci, G, P Comella, M Rinaldo, G Iodice, M Di Bonito, M D'Aiuto, A Petrillo, et al. 2009. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 20, n° 7 (Juillet): 1185-1192.
- Fulford, L. G., D. F. Easton, J. S. Reis-Filho, A. Sofronis, C. E. Gillett, S. R. Lakhani, et A. Hanby. 2006. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 49, n° 1: 22-34.
- Fulford, Laura G, Jorge S Reis-Filho, Ken Ryder, Chris Jones, Cheryl E Gillett, Andrew Hanby, Douglas Easton, et Sunil R Lakhani. 2007. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Research: BCR* 9, n° 1: R4.
- Fulford, LG, JS Reis-Filho, K Ryder, C Jones, CE Gillett, A Hanby, D Easton, et SR Lakhani. 2007. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 9, n° 1: R4.
- Gennari, Alessandra, Maria Pia Sormani, Paolo Pronzato, Matteo Pontoni, Mariantonietta Colozza, Ulrich Pfeiffer, et Paolo Bruzzi. 2008. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute* 100, n° 1 (Janvier 2): 14-20.
- J. Gronwald, T. Byrski, T. Huzarski, R. Dent, V. Bielicka, D. Zuziak, R. Wisniewski, J. Lubinski, S. Narod. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 27:155, 2009 (suppl; abstr 502).
- Guarneri, Valentina, Kristine Broglia, Shu-Wan Kau, Massimo Cristofanilli, Aman U Buzdar, Vicente Valero, Thomas Buchholz, et al. 2006. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24, n° 7 (Mars 1): 1037-1044.
- Haffty, BG, Q Yang, M Reiss, T Kearney, SA Higgins, J Weidhaas, L Harris, W Hait, et D Toppmeyer. 2006. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24, n° 36: 5652-5657.
- Haffty, Bruce G, Qifeng Yang, Michael Reiss, Thomas Kearney, Susan A Higgins, Joanne Weidhaas, Lyndsay Harris, William Hait, et Deborah Toppmeyer. 2006. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24, n° 36 (Décembre 20): 5652-5657.
- Harris, Lyndsay N, Gloria Broadwater, Nancy U Lin, Alexander Miron, Stuart J Schnitt, David Cowan, Jonathan Lara, et al. 2006. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: results from CALGB 9342. *Breast Cancer Research: BCR* 8, n° 6: R66.
- Hartwell, L H, et M B Kastan. 1994. Cell cycle control and cancer. *Science (New York, N.Y.)* 266, n° 5192 (Décembre 16): 1821-1828.
- Hayes, Daniel F, Ann D Thor, Lynn G Dressler, Donald Weaver, Susan Edgerton, David Cowan, Gloria Broadwater, et al. 2007. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 357, n° 15 (Octobre 11): 1496-1506.
- Hicks, David G, Sarah M Short, Nichole L Prescott, Shannon M Tarr, Kara A Coleman, Brian J Yoder, Joseph P Crowe, et al. 2006. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *The American Journal of Surgical Pathology* 30, n° 9 (Septembre): 1097-1104.
- T. J. Hobday, P. J. Stella, T. R. Fitch, A. Jaslowski, B. LaPlant, M. M. Ames, M. P. Goetz, E. A. Perez N436: A phase II trial of irinotecan plus cetuximab in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline and/or taxane-containing therapy. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1081).
- Hu, Zhiyuan, Cheng Fan, Daniel S Oh, J S Marron, Xiaping He, Bahjat F Qaqish, Chad Livasy, et al. 2006. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 7: 96.

RÉFÉRENCES

- Hugh, Judith, John Hanson, Maggie Chon U Cheang, Torsten O Nielsen, Charles M Perou, Charles Dumontet, John Reed, et al. 2009. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, n° 8 (Mars 10): 1168-1176.
- Jacquemier, J., L. Padovani, L. Rabayrol, S. R. Lakhani, F. Penault-Llorca, Y. Denoux, M. Fiche, et al. 2005. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *The Journal of Pathology* 207, n° 3: 260-268.
- J. Jacquemier, F. Penault-Llorca, H. Mniif, E. Charafe-Jauffret, S. Marque, A. Martin, J. Genève, H. Roché Identification of a basal-like subtype and comparative effect of epirubicin-based chemotherapy and sequential epirubicin followed by docetaxel chemotherapy in the PACS 01 breast cancer trial: 33 markers studied on tissue-microarrays (TMA). *J Clin Oncol* 24 : 18S, 2006: (suppl; abstr 509)
- M. J. Kandel, Z. Stadler, S. Masciari, L. Collins, S. Schnitt, L. Harris, A. Miron, A. Richardson, J. E. Garber. Prevalence of BRCA1 mutations in triple negative breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 24 : 18S, 2006: (suppl; abstr 508).
- Kinzler, K.W, et B Vogelstein. 1997. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 386, n° 6627 (Avril 24): 761, 763.
- Lakhani, SR, JS Reis-Filho, L Fulford, F Penault-Llorca, M van der Vijver, S Parry, T Bishop, et al. 2005. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 11, n° 14: 5175-5180.
- Lakhani, Sunil R, Jorge S Reis-Filho, Laura Fulford, Frederique Penault-Llorca, Marc van der Vijver, Suzanne Parry, Timothy Bishop, et al. 2005. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 11, n° 14 (Juillet 15): 5175-5180.
- Le Tourneau C, Dettwiler S, Laurence V, Alran S, Beuzeboc P, Pierga J-Y, Frenaux P, Sigal-Zafrani B, Dieras V, Vincent-Salomon A. 47% pathologic complete response rate to anthracyclines-based associated with high cyclophosphamide doses neoadjuvant chemotherapy in basal-like and triple negative breast cancer patients. *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX ; 2007: abstract : 4010.*
- Liedtke, Cornelia, Chafika Mazouni, Kenneth R Hess, Fabrice André, Attila Tordai, Jaime A Mejia, W Fraser Symmans, et al. 2008. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26, n° 8 (Mars 10): 1275-1281.
- Lim, Elgene, François Vaillant, Di Wu, Natasha C Forrest, Bhupinder Pal, Adam H Hart, Marie-Liesse Asselin-Labat, et al. 2009. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutant carriers. *Nature Medicine* 15, n° 8 (Août): 907-913.
- Livasy, Chad A, Gamze Karaca, Rita Nanda, Maria S Tretiakova, Olufunmilayo I Olopade, Dominic T Moore, et Charles M Perou. 2006. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 19, n° 2 (Février): 264-271.
- Maser, Richard S, et Ronald A DePinho. 2002. Keeping telomerase in its place. *Nature Medicine* 8, n° 9 (Septembre): 934-936.
- Miller, Kathy, Molin Wang, Julie Gralow, Maura Dickler, Melody Cobleigh, Edith A Perez, Tamara Shenkier, David Cella, et Nancy E Davidson. 2007. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 357, n° 26 (Décembre 27): 2666-2676.
- D. Miles, A. Chan, G. Rometiu, L. Y. Dirix, J. Cortes, X. Pivot, P. Tomczak, T. Taran, N. Harbeck, G. G. Stege Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA1011).
- von Minckwitz, Gunter, Hans-Peter Sinn, Günter Raab, Sibylle Loibl, Jens-Uwe Blohmer, Holger Eidtmann, Jörn Hilfrich, et al. 2008. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathologic complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Research: BCR* 10, n° 2: R30.
- Modi, Shanu, Andrew D Seidman, Maura Dickler, Mark Moasser, Gabriella D'Andrea, Mary Ellen Moynahan, Jennifer Menell, et al. 2005. A phase II trial of imatinib mesylate monotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 90, n° 2 (Mars): 157-163.
- Morris, G. J., S. Naidu, A. K. Topham, F. Guiles, Y. Xu, P. McCue, G. F. Schwartz, et al. 2007. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients. *Cancer* 110, n° 4: 876-884.
- Mueller, Rosemary E, Robert K Parkes, Irene Andrus, et Frances P O'Malley. 2004. Amplification of the TOP2a gene does not predict high levels of topoisomerase II alpha protein in human breast tumor samples. *Genes, Chromosomes & Cancer* 39, n° 4 (Avril): 288-297.
- Muss, Hyman B, Donald A Berry, Constance T Cirincione, Maria Theodoulou, Ann M Mauw, Alice B Kornblith, Ann H Partridge, et al. 2009. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 360, n° 20 (Mai 14): 2055-2065.
- Negrini, Simona, Vassilis G Gorgoulis, et Thanos D Halazonetis. 2010. Genomic instability--an evolving hallmark of cancer. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 11, n° 3 (Mars): 220-228.
- Nielsen, TO, FD Hsu, K Jensen, M Cheang, G Karaca, Z Hu, T Hernandez-Boussard, et al. 2004. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10, n° 16: 5367-5374.
- Nielsen, Torsten O, Forrest D Hsu, Kristin Jensen, Maggie Cheang, Gamze Karaca, Zhiyuan Hu, Tina Hernandez-Boussard, et al. 2004. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 10, n° 16 (Août 15): 5367-5374.
- Penault-Llorca, Frédérique, Fabrice André, Christine Sagan, Magali Lacroix-Triki, Yves Denoux, Veronique Verrielle, Jocelyne Jacquemier, et al. 2009. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, n° 17 (Juin 10): 2809-2815.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn, J, Jeffrey SS, et Rees CA. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747-752.
- Perou, C M, T Sorlie, M B Eisen, M van de Rijn, S S Jeffrey, C A Rees, J R Pollack, et al. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, n° 6797 (Août 17): 747-752.
- T. Petit, M. Wilt, J. Rodier, D. Muller, J. Ghnassia, P. Dufour, J. Fricker. Are BRCA1 mutations a predictive factor for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in triple-negative breast cancers? *J Clin Oncol* 25 : 18S, 2007: (suppl; abstr 580)
- Rakha, E. A., M. E. El-Sayed, A. R. Green, A. H. S. Lee, J. F. Robertson, et I. O. Ellis. 2007. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 109, n° 1: 25-32.
- Rakha, EA, ME El-Sayed, AR Green, EC Paish, AH Lee, et IO Ellis. 2007. Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. *Histopathology* 50, n° 4: 434-438.
- Rakha, Emad A, et Ian O Ellis. 2009. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 41, n° 1 (Janvier): 40-47.
- Rakha, Emad A, Jorge S Reis-Filho, et Ian O Ellis. 2008. Basal-like breast cancer: a critical review. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26, n° 15 (Mai 20): 2568-2581.
- Reis-Filho, J, S F Milanezi, D Steele, K Savage, P T Simpson, J M Nesland, E M Pereira, S R Lakhani, et F C Schmitt. 2006. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 49, n° 1 (Juillet): 10-21.
- Reis-Filho, Jorge S, Fernanda Milanezi, Silvia Carvalho, Pete T Simpson, Dawn Steele, Kay Savage, Mayou B K Lambros, et al. 2005. Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. *Breast Cancer Research: BCR* 7, n° 6: R102-1035.
- Ring, A E, I E Smith, S Ashley, L G Fulford, et S R Lakhani. 2004. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *British Journal of Cancer* 91, n° 12 (Décembre 13): 2012-2017.
- Rodriguez-Pinilla, Socorro Maria, David Sarrió, Emiliano Honrado, David Hardisson, Francisco Calero, Javier Benitez, et José Palacios. 2006. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 12, n° 5 (Mars 1): 1533-1539.
- Rouzier, Roman, Charles M Perou, W Fraser Symmans, Nuhad Ibrahim, Massimo Cristofanilli, Keith Anderson, Kenneth R Hess, et al. 2005. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 11, n° 16 (Août 15): 5678-5685.
- Silver, Daniel P, Andrea L Richardson, Aron C Eklund, Zhigang C Wang, Zoltan Szallasi, Qiyan Li, Nicolai Juul, et al. 2010. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, n° 7 (Mars 1): 1145-1153.
- Sirohi, B, C M Arnedos, S Popat, S Ashley, A Nururkar, G Walsh, S Johnston, et I E Smith. 2008. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19, n° 11 (Novembre): 1847-1852.
- Sorlie, T, R Tibshirani, J Parker, T Hastie, JS Marron, A Nobel, S Deng, et al. 2003. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, n° 14: 8418-8423.
- Sorlie, T, C M Perou, R Tibshirani, T Aas, S Geisler, H Johnsen, T Hastie, et al. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, n° 19 (Septembre 11): 10869-10874.
- Sorlie, Therese, Robert Tibshirani, Joel Parker, Trevor Hastie, JS Marron, Andrew Nobel, Shihong Deng, et al. 2003. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, n° 14 (Juillet 8): 8418-8423.
- Tan, David S P, Caterina Marchiò, Robin L Jones, Kay Savage, Ian E Smith, Mitch Dowsett, et Jorge S Reis-Filho. 2008. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 111, n° 1 (Septembre): 27-44.
- Thompson, M E, R A Jensen, P Obermiller, D L Page, et J T Holt. 1995. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. *Nature Genetics* 9, n° 4 (Avril): 444-450.
- Tischkowitz, Marc, Jean-Sebastien Brunet, Louis Beguin, David Huntsman, Maggie Cheang, Lars Akslen, Torsten Nielsen, et William Foulkes. 2007. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 7, n° 1: 134.
- Torrisi, Rosalba, Alessandra Balduzzi, Raffaella Ghisini, Andrea Rocca, Luca Bottiglieri, Filippo Giovannardi, Paolo Veronesi, et al. 2008. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 62, n° 4 (Septembre): 667-672.
- Tsuda, H, T Karabe, F Hasegawa, T Fukutomi, et S Hirohashi. 2000. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *The American Journal of Surgical Pathology* 24, n° 2 (Février): 197-202.
- Tsuda, H, T Karabe, T Hasegawa, T Murota, et S Hirohashi. 1999. Myoepithelial differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones. *Human Pathology* 30, n° 10 (Octobre): 1134-1139.
- Turner, N, C, et JS Reis-Filho. 2006. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 25, n° 43 (Septembre 25): 5846-5853.
- Turner, N, C, JS Reis-Filho, A M Russell, R J Springall, K Ryder, D Steele, K Savage, et al. 2007. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 26, n° 14 (Mars 29): 2126-2132.
- Turner, Nicholas, Andrew Tutt, et Alan Ashworth. 2004. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 4, n° 10 (Octobre): 814-819.
- Vincent-Salomon, Anne, Nadège Gruel, Carlo Lucchesi, Gaëtan MacGrogan, Remi Denilde, Brigitte Sigal-Zafrani, Michel Longy, et al. 2007. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Research: BCR* 9, n° 2: R24.
- Zhou, B B, et S J Elledge. 2000. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature* 408, n° 6811 (Novembre 23): 433-439.