



onco

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET
HÉMATOLOGIE

hemato

www.oncohemato.be

La qualité de vie au travail
des médecins assistants qui
traitent le cancer

Isabelle Bragard

Aperçu des procédures du
ganglion sentinelle en cas de
tumeurs gynécologiques

Noortje H.M. van Oostrum,
Amin PH. Makar

Thérapies biologiques
ciblées et cancer thyroïdien
récidivant: enfin un standard
thérapeutique?

Yassine Lalami

Retrouvez Onco-Hemato
sur internet



Herceptin[®]
trastuzumab

Roche

We Innovate Healthcare

EFFICACITÉ SUPÉRIEURE. UNE NOUVELLE RÉFÉRENCE.

XGEVA® - Indication : la prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses

XGEVA® - Administration : une injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

XGEVA® (denosumab)

Denomination du médicament : XGEVA 120 mg, solution injectable. **Composition qualitative et quantitative** : Chaque flacon contient 120 mg de denosumab dans 1,7 ml de solution (70 mg/ml). Le denosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit dans une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant. Excipient à effet notoire : Chaque 1,7 ml de solution contient 78 mg de sorbitol (E420). Autres excipients : Acide acétique glacial, Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), Sorbitol (E420), Eau pour préparations injectables. **Indications thérapeutiques** : Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La posologie recommandée est de 120 mg de XGEVA, administrée une fois toutes les quatre semaines, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Une supplémentation apportant au moins 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D est requise chez tous les patients, sauf en cas d'hypercalcémie. **Patients insuffisants rénaux** : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience chez les patients dialysés ou présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) est limitée. **Patients insuffisants hépatiques** : La tolérance et l'efficacité du denosumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Population pédiatrique** : XGEVA n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans, car sa tolérance et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population. Chez l'animal, l'inhibition de RANK/RANK-ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire. Ces modifications ont été partiellement réversibles à l'arrêt de l'inhibition de RANKL. **Mode d'administration** : Injection sous-cutanée. XGEVA doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypocalcémie sévère non traitée. **Effets indésirables** : Résumé du profil de tolérance : La tolérance de XGEVA a été évaluée chez 5 931 patients présentant une affection maligne avancée avec atteinte osseuse. La tolérance a été établie à partir d'essais cliniques contrôlés ayant comparé l'efficacité et la tolérance de XGEVA à celles de l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables rapportés au cours de 3 études cliniques de phase III et une étude de phase II : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence et de classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Infections et infestations** : peu fréquent : Cellulite. **Affections du système immunitaire** : peu fréquent : Hypersensibilité au médicament. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : fréquent : Hypocalcémie, hypophosphatémie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** :

très fréquent : Dyspnée. **Affections gastro-intestinales** : très fréquent : Diarrhée ; fréquent : Extraction dentaire. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : fréquent : Hyperhydrose. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : fréquent : Ostéonécrose de la mâchoire. **Description d'effets indésirables sélectionnés** : **Hypocalcémie** : Lors de trois essais cliniques de phase III contrôlés contre comparateur actif menés chez des patients présentant une pathologie maligne avec atteinte osseuse, une hypocalcémie a été rapportée chez 9,6% des patients traités par XGEVA et chez 5,0% des patients traités par l'acide zolédronique. Une diminution de grade 3 de la calcémie a été observée chez 2,5% des patients traités par XGEVA et chez 1,2% des patients traités par acide zolédronique. Une diminution de grade 4 de la calcémie a été observée chez 0,6% des patients traités par XGEVA et chez 0,2% des patients traités par acide zolédronique. Des cas d'hypocalcémie symptomatique sévère (incluant des cas d'issue fatale) ont été rapportés après la commercialisation de XGEVA. **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)** : Lors de trois essais cliniques de phase III contrôlés contre comparateur actif menés chez des patients présentant une affection maligne avec atteinte osseuse, une ONM a été confirmée chez 1,8% des patients traités par XGEVA et chez 1,3% des patients traités par acide zolédronique. Les caractéristiques cliniques de ces cas ont été comparables entre les groupes de traitement. La plupart des patients ayant présenté une ONM confirmée avaient des antécédents d'extraction dentaire, de mauvaise hygiène buccale et/ou d'utilisation d'un appareil dentaire (81% dans les deux groupes de traitement). De plus, la plupart des patients recevaient ou avaient reçu une chimiothérapie. Les patients présentant certains facteurs de risque identifiés d'ONM ont été exclus des études pivot. **Infections cutanées (principalement cellulites) entraînant une hospitalisation** : Lors de trois essais cliniques de phase III contrôlés contre comparateur actif menés chez des patients présentant une affection maligne avec atteinte osseuse, des infections cutanées (principalement des cellulites) ayant nécessité une hospitalisation ont été plus fréquemment rapportées chez les patients recevant XGEVA (0,9%) que chez ceux recevant l'acide zolédronique (0,7%). Chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, des infections cutanées entraînant une hospitalisation ont été rapportées chez 0,4% de celles recevant Prolia (denosumab 60 mg tous les 6 mois) et chez 0,1% de celles recevant un placebo. **Autres populations particulières** : Au cours d'un essai clinique mené chez des patients ne présentant pas de cancer avancé et atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou dialysés, un risque plus élevé d'hypocalcémie en l'absence d'une supplémentation calcique a été observé. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché** : EU/1/11/703/001, 002. **Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation** : 13 juillet 2011. **Date de mise à jour du texte** : 23 août 2012. **Classification du médicament en matière de délivrance** : Médicament soumis à prescription médicale. **Information complète disponible chez** : Amgen s.a., avenue Ariane 5, 1200 Bruxelles, tél : 02/775.27.11.



The **ESMO** "Flower of Hope" award, designed by Marina Karella, is reproduced courtesy of the **European Society for Medical Oncology**.

Bimestriel - 6x par an

OncoHemato est une publication réservée aux spécialistes impliqués dans le traitement et le diagnostic du cancer.

Tirage

3.200 exemplaires

Coordinateur de publication

Dr Alex Van Nieuwenhove

Secrétariat de rédaction

Stéphanie Héron

Production

Sandrine Virlée

Sales Manager

Catherine Motte
sales@rmnet.be

Medical Director

Dr Dominique-Jean Bouilliez

Publicité

Laurence Girasa

Editeur responsable

Dr Vincent Leclercq

Abonnement annuel

120€



Membre de l'Union des Editeurs de la Presse Périodique

Tous droits réservés, y compris la traduction, même partiellement.

Paraît également en néerlandais.



Copyright

Reflexion Medical Network
Varenslaan 6 - 1950 Kraainem
Tél 02/785.07.20
Fax 02/731.33.55
www.rmnet.be

Dépistage du cancer intestinal: la sigmoïdoscopie est efficace!

En Belgique comme aux Pays-Bas, le cancer de l'intestin constitue un problème de santé majeur. Il figure dans le top 3 des cancers et son diagnostic est souvent tardif. Toutefois, sa carcinogenèse et sa répartition en fonction de l'âge constituent une base idéale pour procéder à un dépistage au niveau de la population générale. Les lésions pré-malignes (polypes) peuvent être dépistées et réséquées, ce qui peut mener à une probable baisse de l'incidence et de la mortalité.

Selon la littérature, l'analyse des selles constitue l'examen de choix pour dépister le cancer intestinal au niveau de la population générale. L'impact sur la détection précoce des lésions malignes et la mortalité liée aux tumeurs a été clairement démontré pour le traditionnel *Fecal Occult Blood Test* (FOBT). Des études sont en cours pour les tests immunochimiques plus récents (FITs) (1-6). Ces tests sont dès lors utilisés dans les deux pays comme base pour mener une campagne de dépistage nationale. Le fait qu'un programme de dépistage soit mené chez nous, ou le sera très prochainement, comme c'est déjà le cas aux Pays-Bas, est particulièrement louable (7).

Il convient toutefois de se poser la question de savoir si les techniques endoscopiques ne constituent pas une solution de remplacement valable. La visualisation est directe, les lésions pré-malignes peuvent être identifiées et les lésions suspectes peuvent être réséquées au cours d'une seule et même procédure. Une idée consensuelle est que la coloscopie/sigmoïdoscopie permet effectivement une diminution de l'incidence, un déplacement du stade et une baisse de la mortalité. Mais au niveau de la littérature scientifique, le doute persiste quant à la valeur intrinsèque du dépistage endoscopique.

Une étude de Schoen RE et al. (8), publiée au mois de juin de cette année, a examiné le rôle de la sigmoïdoscopie flexible dans le dépistage du cancer de l'intestin au niveau de la population générale. Au total, 154.900 hommes et femmes en bonne santé, dans la tranche d'âge des 55 à 74 ans, ont été randomisés entre une sigmoïdoscopie au moment de la randomisation et après 3 ou 5 ans (groupe interventionnel) et un groupe bénéficiant de soins de santé standard (groupe contrôle). Seule une fraction limitée (9,5%) des deux groupes avait des antécédents familiaux de cancer de l'intestin. Dans le groupe interventionnel, 86,6% de la population a subi au moins une sigmoïdoscopie. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était la mortalité liée au cancer de l'intestin. La période médiane de suivi était de 11,9 ans.

Globalement, on a assisté à une réduction de 21% de l'incidence du cancer de l'intestin dans le groupe interventionnel, respectivement 29% et 14% pour les localisations distale et proximale. Il y avait une réduction significative de la mortalité totale liée au cancer de l'intestin (26%). Celle-ci était totalement attribuable à une réduction des tumeurs distales (50%) dans le groupe interventionnel. Les tumeurs détectées dans le groupe interventionnel avaient un stade inférieur (I et II) par rapport à celles du groupe contrôle. L'incidence des perforations intestinales lors de la sigmoïdoscopie de dépistage (2,8 sur 105) était faible.

Cette étude est statistiquement significative pour le critère d'évaluation primaire – à savoir une baisse de la mortalité totale liée au cancer de l'intestin par sigmoïdoscopie. Cette euphorie est confirmée par deux études publiées récemment – l'une provenant du Royaume-Uni (9), l'autre d'Italie (10). Il convient toutefois de tempérer cette euphorie du fait de l'impact plus limité sur les tumeurs proximales. En effet, malgré une diminution de l'incidence, il n'y a pas d'avantage significatif en termes de mortalité. La cause en est multifactorielle. La différence de comportement biologique entre les tumeurs situées à droite et celles situées à gauche constitue un facteur important. Une autre donnée remarquable de l'étude est la différence entre hommes et femmes. S'il y avait une réduction significative de la mortalité liée aux cancers intestinaux chez les hommes (34%), elle était plus limitée dans la population féminine (23%). Cela est probablement lié à un nombre plus élevé de tumeurs proximales isolées chez les femmes (11-13).



En conclusion, cette étude de grande envergure et bien menée de dépistage du cancer intestinal montre une fois de plus l'effet du dépistage endoscopique sur l'incidence et la mortalité du cancer intestinal. Elle souligne l'intérêt d'une bonne organisation et de l'optimisation du dépistage. Le fait que le gain significatif au niveau de la mortalité n'ait été trouvé que pour les tumeurs distales et chez les hommes doit peut-être inciter à réfléchir à un dépistage «personnalisé», comme c'est déjà le cas, et de plus en plus souvent, dans un contexte thérapeutique. Les défis à relever dans ce contexte sont le prix de revient, la disponibilité des tests, la disposition à participer à des tests de dépistage (invasifs) dans la population générale et les risques potentiels de complications. Le dépistage du cancer de l'intestin n'en est pas moins une nécessité pour la population générale, en dépit des nombreux défis qui persistent!

Marc Peeters¹, An Pieters^{1,2}, Jochim Terhaar sive Droste^{1,3}

1. Service d'Oncologie, UZ Antwerpen, UA

2. Service de Gastroentérologie, AZ Sint-Blasius, Termonde

3. Service d'Hépatogastroentérologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam, Pays-Bas

Références

1. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
2. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
3. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
4. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
5. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
6. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing of different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009;100:1103-10.
7. Health Council of the Netherlands. Population-based screening for colorectal cancer. The Hague, the Netherlands: Health Council of the Netherlands 2009; publication number 2009/13.
8. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366:2345-57.
9. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9726):1624-33.
10. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. SCORE Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1310-22.
11. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. CONCeRN Study Investigators. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005;352(20):2061-8.
12. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355(18):1863-72.
13. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal cancers not detected by screening flexible sigmoidoscopy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Gastrointest Endosc* 2012;75:612-20.

Dénomination du médicament : Vectibix 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de panitumumab. Chaque flacon contient soit 100 mg de panitumumab dans 5 ml, soit 400 mg dans 20 ml. Conformément aux instructions, la concentration finale de panitumumab après préparation ne devra pas dépasser 10 mg/ml. Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant. Excipients à effet notoire : Chaque ml de solution à diluer contient 0,150 mmol de sodium ce qui correspond à 3,45 mg de sodium. Liste des excipients : Chlorure de sodium, Trihydrate d'acétate de sodium, Acide acétique glacial (pour ajustement du pH), Eau pour préparations injectables.

Indications thérapeutiques : Vectibix est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) en première ligne en association avec un protocole FOLFOX, en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) et en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par Vectibix doit être contrôlé par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux. La détermination du statut KRAS type sauvage est obligatoire avant l'instauration du traitement par Vectibix. Le statut mutationnel KRAS doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé. **Posologie :** La dose recommandée de Vectibix est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines. Avant la perfusion, Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, la concentration finale ne devant pas dépasser 10 mg/ml. Une modification de la dose de Vectibix peut être nécessaire en cas de réactions dermatologiques sévères (grade \geq 3). **Mode d'administration :** Vectibix doit être administré par perfusion intraveineuse (IV) à l'aide d'une pompe à perfusion, en utilisant un filtre en ligne à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 ou 0,22 micron, par une voie d'abord périphérique ou un cathéter tunnelisé. La durée de perfusion recommandée est de 60 minutes environ. Si la première perfusion est tolérée, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 à 60 minutes. Les doses supérieures à 1000 mg doivent être administrées pendant une durée approximative de 90 minutes. Le cathéter doit être rincé avec une solution de chlorure de sodium avant et après l'administration de Vectibix afin d'éviter toute interaction avec d'autres médicaments ou d'autres solutions intraveineuses. Il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion de Vectibix en cas de réactions liées à la perfusion. Ne pas administrer par voie IV directe ou en bolus. **Populations particulières :** La tolérance et l'efficacité de Vectibix n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Il n'existe pas de données cliniques pour soutenir une adaptation posologique chez les personnes âgées. **Population pédiatrique :** Aucune donnée n'étant disponible chez l'enfant, Vectibix ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans. **Contre-indications :** Vectibix est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'hypersensibilité, sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, à la substance active ou à l'un des excipients. Patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire. L'association de Vectibix avec un protocole de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant KRAS muté ou chez lesquels le statut KRAS n'a pas été déterminé. **Effets indésirables :** Résumé du profil de tolérance : L'analyse de tous les patients inclus dans les essais cliniques menés dans le CCRm ayant reçu Vectibix en monothérapie et en association avec une chimiothérapie (n = 2588) montre que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions cutanées, observées chez 93 % des patients. Ces réactions correspondent aux effets pharmacologiques de Vectibix, la majorité d'entre elles sont d'intensité légère à modérée, 25 % étant sévères (NCI-CTC grade 3) et moins de 1 % engageant le pronostic vital (NCICTC grade 4). Les effets indésirables très fréquemment rapportés chez \geq 20 % des patients sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhées (50 %), nausées (41 %), vomissements (27 %), constipation (23%) et douleurs abdominales (23 %)); des troubles généraux (fatigue (37%), pyrexie (20%)); des troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie (27 %)); des infections et infestations (paronychie (20%)); et des affections de la peau et du tissu sous-cutané (rash (45 %), dermatite acnéiforme (39 %), prurit (35 %), érythème (30 %) et sécheresse cutanée (22 %)). **Résumé des effets indésirables :** Les données ci-dessous décrivent des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients atteints d'un CCRm et traités par panitumumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2588) et rapportés spontanément. Dans chaque niveau d'incidence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Affections hémato-logiques et du système lymphatique :** Très fréquent (\geq 1/10) : Anémie ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Leucopénie. **Affections cardiaques :** Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Tachycardie ; Peu fréquent (\geq 1/1000, < 1/100) : Cyanose. **Affections oculaires :** Très fréquent (\geq 1/10) : Conjonctivites ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Blépharite, Croissance des cils, Larmoiement, Hyperhémie oculaire, Sécheresse oculaire, Prurit oculaire, Irritation oculaire ; Peu fréquent (\geq 1/1000, < 1/100) : Irritation de la paupière, Kératite ; Rare (\geq 1/10000, < 1/10000) : Kératite ulcéreuse. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent (\geq 1/10) : Diarrhées, Nausées, Vomissements, Douleur abdominale, Stomatite, Constipation ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Hémorragies rectales, Sécheresse buccale, Dyspepsie, Stomatite aphteuse, Chéilite, Reflux gastro-œsophagien ; Peu fréquent (\geq 1/1000, < 1/100) : Gergures des lèvres. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent (\geq 1/10) : Fatigue, Pyrexie, Asthénie, Mucite, Œdème périphérique ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Douleur thoracique, Douleurs, Frissons ; Peu fréquent (\geq 1/1000, < 1/100) : Réaction liée à la perfusion. **Affections du système immunitaire :** Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Hypersensibilité ; Rare (\geq 1/10000, < 1/10000) : Réaction anaphylactique. **Infections et infestations :** Très fréquent (\geq 1/10) : Paronychie ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Rash pustuleux, Cellulite, Folliculite, Infection localisée ; Peu fréquent (\geq 1/1000, < 1/100) : Infection oculaire, Infection des paupières. **Investigations :** Très fréquent (\geq 1/10) : Perte de poids ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Diminution de la magnésémie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Très fréquent (\geq 1/10) : Hypokaliémie, Anorexie, Hypomagnésémie ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Hypocalcémie, Déshydratation, Hyperglycémie, Hypophosphatémie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Très fréquent (\geq 1/10) : Douleurs dorsales ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Douleurs dans les membres. **Affections du système nerveux :** Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Céphalées, Étourdissements. **Affections psychiatriques :** Très fréquent (\geq 1/10) : Insomnie ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Anxiété. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Très fréquent (\geq 1/10) : Dyspnée, Toux ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Embolie pulmonaire, Épistaxis ; Peu fréquent (\geq 1/1000, < 1/100) : Bronchospasme, Sécheresse nasale ; Fréquence indéterminée (La fréquence ne peut pas être estimée d'après les données

disponibles) : Maladie pulmonaire interstitielle. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Très fréquent (\geq 1/10) :

Vectibix® 100 mg/5 ml, 1 flacon : 390,02 €*
Vectibix® 400 mg/20 ml, 1 flacon : 1542,31 €*

Dermatite acnéiforme, Rash (Rash comprend les termes communs de toxicité cutanée, desquamation, rash exfoliatif, rash papuleux, rash pruritique, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculaire, rash maculo-papuleux, lésions cutanées), Erythème, Prurit, Sécheresse cutanée, Fissures cutanées, Acné, Alopecie ; Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Syndrome d'érythro-dysesthésie palmo-plantaire, Ulcères cutanés, Escarres, Hypertrichose, Onychoclasie, Onychopathie ; Peu fréquent (\geq 1/1000, < 1/100) : Angio-œdème, Hirsutisme, Ongle incarné, Onycholyse ; Rare (\geq 1/10000, < 1/10000) : Nécrose de la peau. **Affections vasculaires :** Fréquent (\geq 1/100, < 1/10) : Thrombose veineuse profonde, Hypotension, Hypertension, Bouffées vasomotrices. Le profil de tolérance de Vectibix en association avec une chimiothérapie est constitué des effets indésirables rapportés avec Vectibix (en monothérapie) et des toxicités liées au protocole de chimiothérapie. Aucune toxicité nouvelle ni aggravation de toxicités identifiées antérieurement autre que les effets additifs attendus n'ont été observées. Les réactions cutanées ont été les effets indésirables survenant le plus fréquemment chez les patients recevant le panitumumab en association avec une chimiothérapie. Les autres toxicités qui ont été observées à une fréquence plus élevée qu'avec la monothérapie sont notamment hypomagnésémie, diarrhée et stomatite. Ces toxicités ont rarement nécessité l'arrêt de Vectibix ou de la chimiothérapie. **Description des effets indésirables sélectionnés :** **Affections gastro-intestinales :** Les diarrhées décrites ont été d'intensité légère à modérée. Des diarrhées sévères (NCICTC grades 3 et 4) ont été rapportées chez 2 % des patients traités par Vectibix en monothérapie et chez 17 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients présentant des diarrhées et une déshydratation. **Réactions liées à la perfusion :** Dans les essais cliniques en monothérapie et en association dans le CCRm (n=2588), les réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures après une perfusion), pouvant inclure des symptômes/signes tels que des frissons, une fièvre ou une dyspnée, ont été rapportés chez environ 4% des patients traités par Vectibix, dont moins de 1% étaient sévères (NCICTC grades 3 et 4). Un cas d'œdème de Quincke d'issue fatale a été rapporté chez un patient atteint d'un carcinome métastatique squameux et récurrent de la tête et du cou traité par Vectibix lors d'un essai clinique. Cet événement est survenu lors de la réintroduction du Vectibix, suite à un premier épisode d'œdème de Quincke ; ces deux événements sont survenus plus de 24 heures après l'administration. Des réactions d'hypersensibilité survenant plus de 24 heures après une perfusion ont aussi été rapportées après commercialisation. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** L'éruption cutanée est apparue le plus fréquemment sur le visage, le haut de la poitrine et le dos, mais a pu s'étendre aux extrémités. Suite à l'apparition de réactions cutanées et sous-cutanées sévères, des complications infectieuses telles que la septicémie, fatales dans de rares cas, des cellulites infectieuses ainsi que des abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage ont été rapportées. Le délai médian d'apparition du premier symptôme de réaction dermatologique a été de 10 jours, et le délai médian de résolution après la dernière dose de Vectibix a été de 28 jours. L'inflammation périunguëale a été associée à un gonflement des replis cutanés latéraux des ongles et des doigts. Les réactions dermatologiques (incluant les affections unguéales), observées chez des patients traités par Vectibix ou autres inhibiteurs de l'EGFR, sont connues pour être associées aux effets pharmacologiques du traitement. Dans l'ensemble des essais cliniques, des réactions cutanées ont été observées chez 93 % des patients recevant Vectibix en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2588). Ces événements se présentaient essentiellement en rash et dermatite acnéiforme et ont été généralement de sévérité légère à modérée. Des réactions cutanées sévères (NCICTC grade 3) et des réactions cutanées engageant le pronostic vital (NCICTC grade 4) ont été rapportées respectivement chez 34 % et chez moins de 1 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie (n = 1536). Des complications infectieuses engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont la septicémie et la fasciite nécrosante, ont été observées chez des patients traités par Vectibix. Des cas de nécrose cutanée ont été rapportés après la commercialisation. **Toxicités oculaires :** Des cas non graves de kératite ont été rapportés chez 0,2 à 0,7 % des patients au cours des essais cliniques. Des cas graves de kératite et de kératite ulcéreuse ont été rarement rapportés après commercialisation. **Population pédiatrique :** Il n'existe pas de données chez l'enfant et Vectibix ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans. **Autres populations particulières :** Aucune différence globale en termes de

NOUVEAU

Cancer colorectal métastaté

Vectibix®
(panitumumab)

Anti-EGFR 100% humain

Aujourd'hui également remboursé en première* et deuxième** ligne pour les patients - KRAS non muté

*En première ligne en association avec FOLFOX (le patient doit avoir un Karnofsky performance status \geq 80).

**En deuxième ligne en association avec FOLFIRI si le patient a reçu en 1ère ligne un protocole de chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine excluant l'irinotécan

† Le patient ne doit pas présenter d'antécédent ou de signe de pneumonie interstitielle ou de fibrose pulmonaire

tolérance ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés (\geq 65 ans) traités par Vectibix en monothérapie. Cependant, une incidence plus élevée d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients âgés traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie FOLFIRI (45% vs 37%) ou FOLFOX (52% vs 37%) par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule. Les événements indésirables graves dont l'incidence a le plus augmenté ont été les diarrhées chez les patients traités par Vectibix en association avec FOLFOX ou FOLFIRI, et les déshydratations et embolies pulmonaires lorsque les patients étaient traités par Vectibix en association avec FOLFIRI. La tolérance de Vectibix n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/07/423/003, EU/1/07/423/003. **Date de première autorisation :** 3 décembre 2007. **Date du dernier renouvellement de l'autorisation :** 17 mars 2011. **Date de mise à jour du texte :** 27 juin 2012. **Statut légal de délivrance :** Sur prescription médicale. **Information complète disponible chez :** Amgen s.a., avenue Ariane 5, 1200 Bruxelles, tél : 02/775.27.11.

AMGEN®
Pioneering Science Delivers Vital Medicines

* base de remboursement pour des patients ambulants TVA incl.
Luc Van Driessche/PMO-BELUX-AMG-431-2012-August



Zytiga[®]
abiraterone acetate



VELCADE[®]
(bortezomib)

EPREX[®]

Durogesic[®]



CAELYX[®]
(gepegyleerd liposomaal doxorubicinehydrochloride)

Meer informatie? / Plus d'informations?

Janssen Customer Service Center
Tel 0800 93377
janssen@jacbe.jnj.com
www.janssenbelgium.be



Comité de rédaction

Président

Vermorken Jan (Oncologie médicale, UZ Antwerpen)

Vice-Présidents

Andry Guy (Chirurgie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)

Cocke Philippe (Radiothérapie, CHU de Liège)

Membres

Amant Frederic (Gynécologie, UZ Leuven)
 Benoit Dominique (Soins intensifs, UZ Gent)
 Berlière Martine (Gynécologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Berneman Zwi (Hématologie, UZ Antwerpen)
 Bosly André (Hématologie, Clin. Univ. Montgodinne, Yvoir)
 Bosquée Léon (Pneumologie, CHU de Liège)
 Canon Jean-Luc (Oncologie, Centre hospitalier Notre-Dame-Reine Fabiola, Charleroi)
 Damas Pierre (Soins intensifs, CHU de Liège)
 De Neve Wilfried (Radiothérapie, UZ Gent)
 De Wever Ivo (Chirurgie, UZ Leuven)
 Dequanter Didier (Chirurgie, CHU Charleroi)
 Deprijck Bernard (Hématologie, CHU de Liège)
 Desmedt Marianne (Soins continus, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Detroz Bernard (Chirurgie, CHU de Liège)
 Devulder Jacques (Soins continus, UZ Gent)
 D'Hondt Lionel (Oncologie médicale, Clin. Univ. Mont-Godinne, Yvoir)
 D'Hondt Véronique (Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
 Dicato Mario (Oncologie médicale, CH Luxembourg)
 Distelmans Willem (Soins continus, UZ Brussel)
 Ferrant Augustin (Hématologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Galdermans Danny (Pneumologie, ZN Antwerpen)
 Germonpré Paul (Pneumologie, UZ Antwerpen)
 Hendlisz Alain (Gastro-entérologie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
 Hermans Cédric (Hématologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Humblot Yves (Oncologie médicale, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Jerusalem Guy (Oncologie médicale, CHU de Liège)
 Jorens Philippe (Soins Intensifs, UZ Antwerpen)
 Kentos Alain (Hématologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)
 Kerger Joseph (Oncologie médicale, Clin. Univ. Mont-Godinne, Yvoir)
 Keuppens Franciscus (Urologie, UZ Brussel)
 Kridelka Frédéric (Gynécologie, CHU de Liège)
 Laterre Pierre-François (Soins Intensifs, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Lossignol Dominique (Soins continus, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
 Mathys Raymond (Oncologie médicale, ZN Antwerpen)
 Ninane Vincent (Pneumologie, CHU St Pierre, Bruxelles)
 Offner Fritz (Hématologie, UZ Gent)
 Peeters Marc (Oncologie médicale, UZ Antwerpen)
 Polus Marc (Gastro-entérologie, CHU de Liège)
 Razavi Darius (Psychiatrie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
 Reynaert Christine (Psychiatrie, Clin. Univ. Mont-Godinne, Yvoir)
 Rottey Sylvie (Oncologie médicale, UZ Gent)
 Schallier Denis (Oncologie médicale, UZ Brussel)
 Schrijvers Dirk (Oncologie médicale, ZN Antwerpen)
 Tombal Bertrand (Urologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Van Cutsem Eric (Gastro-entérologie, UZ Leuven)
 Van den Broecke Rudy (Gynécologie, UZ Gent)
 Van den Weyngaert Danielle (Radiothérapie, UZ Antwerpen)
 Van Droogenbroeck Jan (Hématologie, AZ St-Jan, Brugge)
 Van Gestel Dirk (Radiothérapie, ZN Antwerpen)
 Van Gossuin André (Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)
 Van Houtte Paul (Radiothérapie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
 Van Laethem Jean-Luc (Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)
 Van Poppel Hendrik (Urologie, UZ Leuven)
 Vandenberghe Joris (Psychiatrie, UZ Leuven)
 Verhaeghe Raymond (Bloedings- en vaatziekten, UZ Leuven)
 Verhoef Gregor (IG Hématologie, UZ Leuven)
 Waltregny David (Urologie, CHU de Liège)

L'éditeur ne pourra pas être tenu pour responsable du contenu des articles signés, qui engagent la responsabilité de leurs auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques recommandées.

AVANT-PROPOS

Dépistage du cancer intestinal: la sigmoïdoscopie est efficace!

Marc Peeters, An Pieters, Jochim Terhaar sive Droste (UZ Antwerpen, UA)

3

CANCER DU SEIN

Stratégie en cas de tumeurs positives HER-2

Sevilay Altintas (UZ Antwerpen, UA)

10

AUX CONFINS DE L'ONCOLOGIE

La qualité de vie au travail des médecins assistants qui traitent le cancer

Isabelle Bragard (CHU de Liège, ULg)

20

HÉMATOLOGIE

European Hematology Association: session présidentielle

Alex Van Nieuwenhove

29

ONCOLOGIE DE L'APPAREIL GÉNITAL

Aperçu des procédures du ganglion sentinelle en cas de tumeurs gynécologiques

Noortje H.M. van Oostrum, Amin PH. Makar (UZ Gent, UG)

37

TÊTE ET COU

Thérapies biologiques ciblées et cancer thyroïdien récidivant: enfin un standard thérapeutique?

Yassine Lalami (Institut Jules Bordet, ULB)

45

ARTICLES RECENTS EN HEMATOLOGIE ET ONCOLOGIE

Tomodensitométrie durant l'enfance et risque de cancer ultérieur – Innocuité du dabrafenib pour les patients atteints de tumeurs solides – Le vismodegib en cas de carcinome basocellulaire – Le lénalidomide en cas de myélome multiple – Hodgkin avancé: chimiothérapie de moindre intensité et radiothérapie guidée par PET-scan – Pazopanib et sarcome des tissus mous métastaté

Heidi Van de Keere

54

ONCOLOGIE DE L'APPAREIL GÉNITAL

Directives relatives au diagnostic et au traitement chirurgical du cancer du col de l'utérus

Eric de Jonge, Frederic Amant, Patrick Neven, Ignace Vergote, Fatima Ahankour, Wiebren Tjalma (Au nom du BIG oncologie pelvienne du VWOOG)

60

Directives relatives au traitement chirurgical de la néoplasie intra-épithéliale vaginale et du cancer invasif du vagin

Fatima Ahankour, Eric de Jonge, Frederic Amant, Johan Van Ginderachter, Philippe Tummerts, Patrick Neven (Au nom du BIG oncologie pelvienne du VWOOG)

74

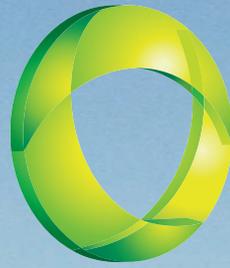
Directives relatives au traitement chirurgical de la néoplasie intra-épithéliale vulvaire et du cancer invasif de la vulve

Fatima Ahankour, Eric de Jonge, Frederic Amant, Johan Van Ginderachter, Philippe Tummerts, Patrick Neven (Au nom du BIG oncologie pelvienne du VWOOG)

79

AGENDA

90



Zytiga[®]
abiraterone acetate

ZYTIGA[®] est indiqué en association avec la prednison ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.¹

DENOMINATION DU MEDICAMENT:

ZYTIGA 250 mg, comprimés • **COMPOSITION**

QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:

Chaque comprimé contient 250 mg d'acétate d'abiraterone. Excipients à effet notoire. Chaque comprimé contient 189 mg de lactose et 6,8 mg de sodium. • **FORME PHARMACEUTIQUE:**

Comprimé. Comprimés ovales, blancs à blanc cassé, avec AA250 gravé sur une face. **Indications thérapeutiques :** ZYTIGA est indiqué en association avec la prednison ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. • **Posologie et mode d'administration:**

Posologie: La dose recommandée est de 1000 mg (quatre comprimés de 250 mg) en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture (voir l'information sur le Mode d'administration). La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiraterone (voir rubriques 4.5 et 5.2). ZYTIGA doit être pris avec de faibles doses de prednison ou de prednisolone. La dose quotidienne recommandée de prednison ou de prednisolone est de 10 mg. Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois ensuite. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose quotidienne de ZYTIGA, de prednison ou de prednisolone, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle. **Hépatotoxicité:** Chez les patients développant une hépatotoxicité au cours du traitement (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT] de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement doit être interrompu immédiatement (voir rubrique 4.4). Après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales, la reprise du traitement, peut être effectuée à une dose réduite de 500 mg (deux comprimés) une fois par jour. Chez les patients pour qui le traitement a été réintroduit, les taux de transaminases sériques doivent être surveillés au minimum toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois puis tous les mois ensuite. Si l'hépatotoxicité réapparaît à la dose réduite de 500 mg par jour, le traitement doit être arrêté. Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALAT 20 fois supérieures à la limite supérieure de la normale) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté et ne doit pas être réintroduit chez ces patients. **Insuffisance hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère préexistante, Classe A de Child-Pugh. En cas d'insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child-Pugh), on observe une augmentation de l'exposition systémique à l'abiraterone d'environ quatre fois suite à l'administration de 1 000 mg en dose unique d'acétate d'abiraterone (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité clinique suite à l'administration de doses répétées d'acétate d'abiraterone chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C). Aucun ajustement posologique ne peut être prévu et ZYTIGA doit être évité chez ces patients. **Insuffisance rénale:** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2). Cependant, il n'existe pas d'expérience clinique chez les patients présentant à la fois un cancer de la prostate et une insuffisance rénale sévère. La prudence est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique:** L'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique n'est pas justifiée en raison de l'absence de cancer de la prostate chez les enfants et les adolescents. **Mode d'administration:** ZYTIGA doit être pris au moins deux heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins une heure après avoir pris les comprimés. Ceux-ci doivent être avalés en entier avec de l'eau. **Contre-indications:** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle et infection du tractus urinaire. Les conséquences pharmacodynamiques du mécanisme d'action de ZYTIGA peuvent entraîner une hypertension, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Au cours d'une étude de phase III, des réactions indésirables minéralocorticoïdes attendues ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par ZYTIGA que chez les patients sous placebo : hypokaliémie 17% versus 8%, hypertension 9% versus 7%, rétention hydrique (œdème périphérique) 25% versus 17 %. Chez les patients traités par ZYTIGA, des cas d'hypokaliémie de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) et d'hypertension de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observés respectivement chez 4% et 1% des patients. Dans l'ensemble, les réactions minéralocorticoïdes ont été prises en charge médicalement avec succès. L'administration concomitante d'un corticoïde réduit l'incidence et la gravité de ces effets indésirables (voir rubrique 4.4). **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Au cours d'études incluant des patients atteints de cancer de la prostate métastatique à un stade avancé traités par un agoniste de l'hormone lutéïnante (LH-RH) ou traités précédemment par orchidectomie, ZYTIGA a été administré à une dose de 1 000 mg par jour en association avec la prednison ou la prednisolone à faible dose (10 mg par jour). Il s'agissait de patients intolérants à la chimiothérapie ou en échec après un maximum de deux lignes de chimiothérapie, dont une à base de taxane. Les effets indésirables de ZYTIGA observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques: **Infections et infestations:** Très fréquent : infection du tractus urinaire. **Affections endocriniennes:** Peu

Zytiga 250 mg
€ 3.300 (ex-factory)

Remboursé
le 1 août 2012*



© Janssen-Cilag NV/SA - 05 / 2012 - 009464 -
vul/er Dr. Erik Present, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

fréquent :
insuffisance
surrénalienne.

**Troubles du métabolisme
et de la nutrition:** *Très fréquent* :

hypokaliémie; *Fréquent* :
hypertriglycéridémie.

Affections cardiaques:
Fréquent : insuffisance cardiaque*, angine de poitrine, arythmie,
fibrillation auriculaire, tachycardie. **Affections vasculaires:** *Très fréquent* :

hypertension artérielle. **Affections hépatobiliaires:** *Fréquent* : élévation de l'alanine aminotransférase.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: *Très fréquent* : œdème périphérique. **Lésions, intoxications et**

complications liées aux procédures: *Fréquent* : fractures**. * *L'insuffisance cardiaque regroupe l'insuffisance cardiaque congestive, le dysfonctionnement ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection.* ** *Les fractures incluent toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques.* Les effets indésirables de grade 3 selon la CTCAE (version 3.0) survenues chez les patients traités par ZYTIGA ont été les suivants : hypokaliémie 3%, infection urinaire 2%, œdème périphérique, élévation du taux d'alanine aminotransférase, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire et fractures, 1% chacun. Hypertriglycéridémie et angine de poitrine de grade 3 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observées chez < 1% des patients. Œdème périphérique, hypokaliémie, infection du tractus urinaire, insuffisance cardiaque et fractures de grade 4 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observés chez < 1% des patients. **Description d'une sélection d'effets indésirables:** **Effets cardiovasculaires:** Les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, telle qu'un infarctus du myocarde ou un événement thrombotique artériel dans les 6 mois précédents, un angor sévère ou instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA ou avec une mesure de la fraction d'éjection cardiaque < 50% ont été exclus de l'étude de phase 3. Tous les patients inclus (groupe traité par la substance active et groupe placebo) ont simultanément reçu un traitement de suppression androgénique, principalement par des agonistes de la LH-RH, qui a été associé à des cas de diabète, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite cardiaque. Au cours de l'étude de phase 3, des effets indésirables cardiovasculaires ont été observés chez 11% des patients ayant reçu ZYTIGA et chez 7% des patients ayant reçu le placebo. **Hépatotoxicité:** Des cas d'hépatotoxicité avec une élévation des taux d'ALAT, d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de bilirubine totale ont été rapportés chez des patients traités par ZYTIGA. Dans l'ensemble des études cliniques, une élévation des résultats des tests fonctionnels hépatiques (augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT de > 5 x LSN ou augmentation de la bilirubine de > 1,5 x LSN) a été rapportée chez 2% des patients traités par ZYTIGA, généralement durant les trois premiers mois de traitement. Au cours de l'étude clinique de phase 3, les patients dont le taux initial d'ALAT ou d'ASAT était élevé se sont révélés plus susceptibles de présenter une augmentation des résultats des tests fonctionnels hépatiques que ceux commençant le traitement avec des valeurs normales. Lorsque des augmentations du taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 x LSN ou de la bilirubine > 3 x LSN ont été observées, ZYTIGA a été suspendu ou arrêté. Dans deux cas, une élévation importante des résultats des tests fonctionnels hépatiques est survenue (voir rubrique 4.4). Ces deux patients, avec une fonction hépatique initiale normale, ont présenté une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de 15 à 40 x LSN et une élévation de la bilirubine de 2 à 6 x LSN. Après arrêt de l'administration de ZYTIGA, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques de ces deux patients se sont normalisées et un des patients a été traité à nouveau, sans récurrence de ces augmentations. Au cours des essais cliniques, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients atteints d'hépatite active ou symptomatique ou présentant un taux initial d'ALAT ou d'ASAT ≥ 2,5 x LSN en l'absence de métastases hépatiques et > 5 x LSN en présence de métastases hépatiques. Les anomalies des tests fonctionnels hépatiques apparues chez les patients participant aux essais cliniques ont été prises en charge de manière active par l'interruption du traitement et la reprise éventuelle de celui-ci uniquement après retour des résultats des tests fonctionnels hépatiques à leur valeur initiale (voir rubrique 4.2). Les patients présentant une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT > 20 x LSN n'ont pas été retraités. La sécurité d'une reprise du traitement chez ces patients est inconnue. Le mécanisme de l'hépatotoxicité n'est pas connu. **Nature et contenu de l'emballage extérieur:** Flacons ronds blancs en PEHD munis d'un bouchon sécurité-enfant en polypropylène contenant 120 comprimés. Chaque boîte contient un flacon. • **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. • **NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/11/714/001 • **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale • **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 25/05/2012. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

* Pour connaître les modalités de remboursement, vous pouvez contacter le customer service center de Janssen au: ☎ 0800/93 377

1. Résumé des Caractéristiques du Produit. Date: 25/05/2012.

Stratégie en cas de tumeurs positives HER-2

Sevilay Altintas

Service d'Oncologie médicale, UZ Antwerpen, UA

Keywords: anti-HER therapy – breast cancer – HER-2

Depuis l'instauration de la thérapie anti-HER-2 (*human epidermal growth factor receptor*), le pronostic du carcinome mammaire positif au HER-2/neu s'est considérablement amélioré. En situation adjuvante, l'anticorps monoclonal trastuzumab a été évalué dans le cadre de six études randomisées menées auprès de plus de 10.000 patientes. Le traitement adjuvant au trastuzumab associé à une chimiothérapie a été administré selon des modalités différentes (simultanément ou séquentiellement) et sur des durées différentes, à savoir 1 an/2 ans ou 9 semaines. Il faut toujours prendre en compte la toxicité cardiaque, surtout dans un tableau adjuvant. Pour l'heure, la durée du traitement adjuvant au trastuzumab est d'un an. Dans un tableau néoadjuvant, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie a donné lieu à une efficacité significativement supérieure par rapport à la chimiothérapie seule. C'est aussi le cas dans le tableau métastatique. Malheureusement, une résistance tant primaire que secondaire au trastuzumab est susceptible de se produire, à un stade tant précoce qu'avancé de la maladie. Divers mécanismes de résistance sont envisagés et plusieurs nouveaux traitements anti-HER-2 sont en cours de développement.

Introduction

Le carcinome mammaire est la forme de cancer la plus fréquente chez la femme, soit 22% de tous les cancers. Chaque année, il frappe environ un million de femmes dans le monde. En Belgique et aux Pays-Bas, le cancer du sein touche une femme sur neuf. C'est la cause de mortalité la plus fréquente chez les femmes de 30 à 59 ans. Le pronostic n'est pas favorable s'il s'agit d'une tumeur positive au HER-2. Protéine transmembranaire de la famille des HER (*human epidermal growth factor receptor*), HER-2 regroupe quatre récepteurs aux facteurs de croissance (HER-1/EGFR à HER-4).

La surexpression de la protéine HER-2 (ou amplification du gène HER-2) est présente dans environ 25-30% des carcinomes mammaires invasifs (1). La positivité au HER-2 a été associée à un tableau agressif et à

un risque de récurrence plus élevé. D'une grande valeur pronostique et prédictive, la présence de HER-2 sert donc de cible thérapeutique importante.

Grâce au trastuzumab, un anticorps monoclonal recombinant qui agit sur le domaine extracellulaire de HER-2, la survie des patientes atteintes d'un carcinome mammaire HER-2 s'est considérablement améliorée (2). Le trastuzumab possède quatre mécanismes d'action différents:

- activation de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC);
- prévention de l'apparition de p95^{HER2}, une forme tronquée et très active de HER-2;
- inhibition de la prolifération cellulaire par désactivation de la signalisation intracellulaire activée par HER-2;
- inhibition de l'angiogenèse régulée par HER-2 (**Figure 1**).

A l'heure actuelle, le lapatinib, l'inhibiteur de la tyrosine kinase de HER1-2, est préconisé en cas d'échec du trastuzumab à un stade avancé de la maladie. Le lapatinib est en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude en protocole adjuvant à grande échelle, et d'études en protocole néoadjuvant. D'autres molécules, telles que le pertuzumab (qui se lie au domaine de dimérisation de HER-2), le neratinib (l'inhibiteur de la tyrosine kinase de pan-Erb), des inhibiteurs de HSP90 ou le conjugué anticorps-médicament T-DM1, font actuellement toutes l'objet d'études au stade (néo)adjuvant ou métastatique. L'inhibiteur de la voie m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) est une autre molécule importante dans la prévention de la résistance au trastuzumab (3, 4).

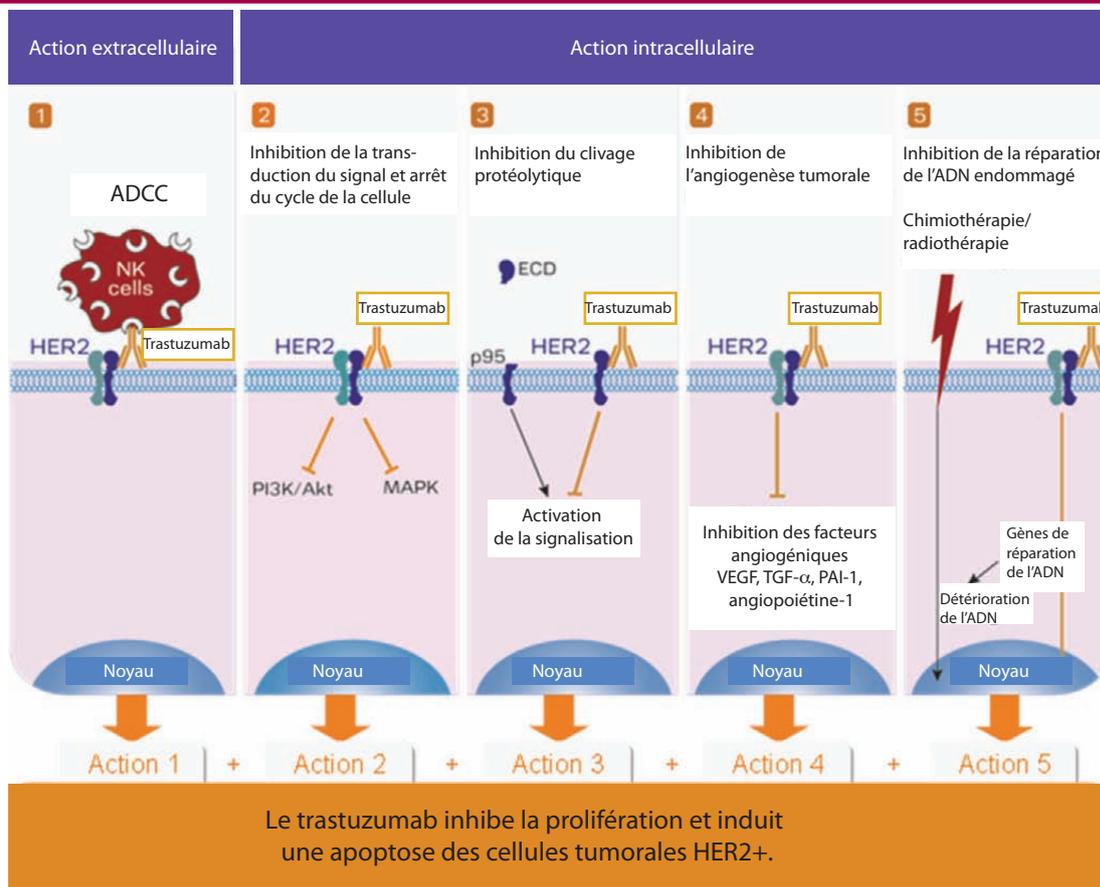
Trastuzumab dans le tableau (néo)adjuvant (Figure 2)

Cinq études randomisées (NSABP B31, HERA, FinHER, NCCTG N9831, BCIRG 006) ont démontré l'utilité du trastuzumab en protocole adjuvant. Les études NSABP

B31 et NCCTG N9831 ont enrôlé au total 3.676 patientes atteintes d'un carcinome mammaire positif au HER-2 à un stade précoce. Il s'agissait majoritairement de patientes présentant une atteinte ganglionnaire associée à une faible portion de ganglions négatifs, mais à haut risque. Les patientes ont fait l'objet d'une chimiothérapie adjuvante de type AC (adriamycine, cyclophosphamide), suivie d'une autre de type T (paclitaxel).

Après un suivi médian de 23,5 mois (moyennant un délai médian de cross-over de 2,8 mois), on a constaté une réduction significative de la mortalité de l'ordre de 34% (HR 0,66). La dernière analyse en date, après un suivi médian de 48 mois, a montré une amélioration persistante significative de la DFS en cas d'ad-

Figure 1: Les mécanismes d'action de HER-2 (3).



mine, cyclophosphamide), suivie d'une autre de type T (paclitaxel). Au total, 1.833 patientes ont été randomisées dans le bras combiné au trastuzumab. Après un suivi médian de deux ans, on a observé une amélioration significative de la DFS (survie sans récurrence) dans le groupe de patientes traitées au trastuzumab (HR 0,48), avec une réduction importante de la mortalité de 33% (HR 0,67).

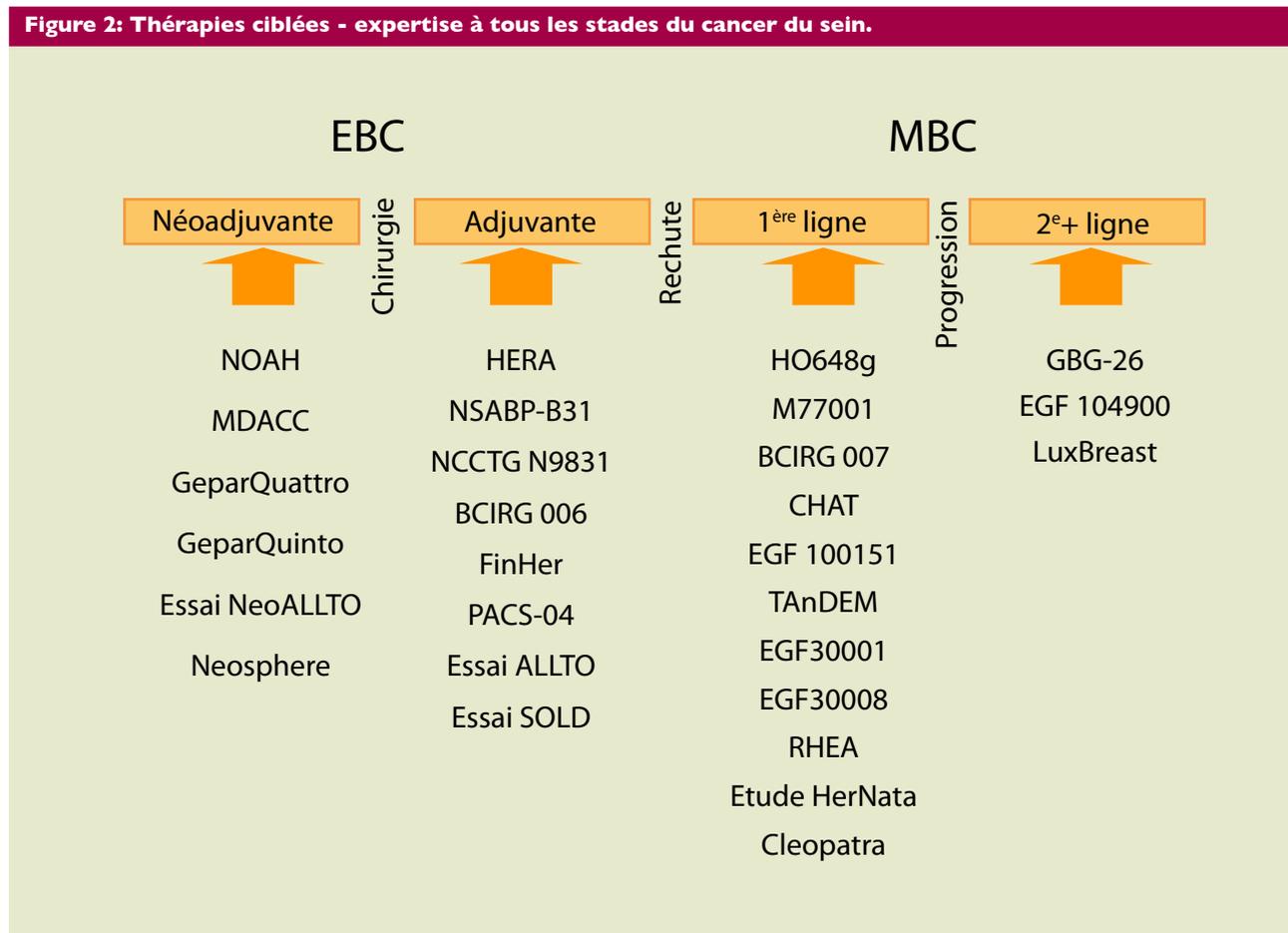
La grande étude multicentrique européenne (HERA) s'est déroulée parallèlement à ces deux études américaines. Elle regroupait plus de 5.000 patientes dont la plupart avaient des ganglions positifs. Un tiers présentaient néanmoins des ganglions négatifs et une taille de tumeur de minimum 1cm. Dans cette étude, les patientes ont été randomisées en trois bras : l'un recevant du trastuzumab pendant un an, l'autre pendant 2 ans et le troisième en observation après chimiothérapie néo(adjuvante) initiale d'au moins quatre cycles (combinaison

de paclitaxel, cyclophosphamide et anthracycline). La différence en termes de survie n'a plus pu être démontrée. L'étude BCIRG 006 a aussi étudié les bénéfices d'un an de trastuzumab en coadministration avec une anthracycline. Elle comportait aussi, d'une part un bras où le trastuzumab était associé à du carboplatine et du docétaxel, d'autre part un bras sans anthracycline. Les données disponibles jusqu'au suivi médian de 65 mois indiquent que les deux bras intégrant le trastuzumab présentent une amélioration significative, tant de la DFS que de l'OS par rapport au bras d'observation. L'étude BCIRG 006 démontre que, par rapport au schéma avec anthracycline, le schéma sans anthracycline constitue une alternative très valable, avec maintien des bénéfices. Cette étude présente en outre le plus faible taux de cross-over (1,2%). L'étude FinHER a inclus au total 1.010 patientes, dont 232 positives au HER-2, randomisées dans un bras combiné comportant 9 semaines de trastuzumab/docétaxel ou 9 semaines de trastuzumab/

vinorelbine, contre docétaxel ou vinorelbine isolément. Ensuite, toutes les patientes ont reçu en complément trois cycles de FEC (5-FU, épirubicine, cyclophosphamide). La dernière analyse en date de cette étude avec suivi médian de 5 ans a confirmé le bénéfice d'une cure brève associant trastuzumab et docétaxel, suivie de FEC par rapport à une chimiothérapie seule

même dans le cas de tumeurs opérables. Cette forme de traitement permet d'évaluer *in vivo* l'efficacité de la thérapie instaurée et de distinguer des sous-groupes présentant des pronostics divergents. Il s'avère que les patientes qui bénéficient d'une rémission pathologique complète (pCR) ont un meilleur pronostic que les autres. Trois études randomisées de phase III

Figure 2: Thérapies ciblées - expertise à tous les stades du cancer du sein.



(HR de 0,32 avant récurrence à distance, $p = 0,029$). Cependant, vu les cohortes de faible ampleur de cette étude, il est nécessaire de confirmer les résultats dans une étude de phase III à plus grande échelle, actuellement en cours (étude SOLD).

A ce jour, le traitement au trastuzumab pendant un an est la norme en cas de carcinome mammaire à un stade précoce. Les résultats d'essais de plus courte durée (Phare, SOLD, Perséphone, Short-Her) ou de plus longue haleine (HERA) avec le trastuzumab sont encore à l'étude. De même, sur la base des données actuelles, l'administration simultanée de trastuzumab avec la chimiothérapie semble meilleure que son administration séquentielle (NCCTG N9831) (5-8).

La chimiothérapie préopératoire est la norme en cas de carcinome mammaire avancé local ou inflammatoire. Bien que les études menées ne démontrent pas de différence significative en termes de survie entre la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, cette stratégie est de plus en plus mise en oeuvre,

(MDACC, NOAH et GeparQuattro) indiquent que l'introduction préalable du trastuzumab en coadministration avec une chimiothérapie donne une pCR supérieure sans risque accru de toxicité (9-11).

Dans le cas de petits carcinomes mammaires (< 1 cm) positifs au HER-2 et avec ganglions négatifs, la stratégie est encore assez floue. Deux articles sur le sujet indiquent un risque de récurrence 2,5 fois plus élevé dans le cas de tumeurs T1a-bN0 positives au HER-2 par rapport à celles qui ne le sont pas. Ces données suggèrent indirectement qu'on peut tabler sur un bénéfice certain dans cette population de patientes. Malheureusement, ces dernières n'ont pas été reprises dans les études de phase III, ce qui nous empêche de tirer des conclusions. En outre, c'est la biologie tumorale qui joue un rôle important, et pas uniquement la mesure de la tumeur en tant que telle. Il faut tenir compte de la toxicité d'un traitement éventuel, a fortiori

dans un groupe de patientes présentant un pronostic favorable. Une insuffisance cardiaque congestive symptomatique a été observée chez 1,5-2,5% des patientes traitées séquentiellement au trastuzumab et chez 0,4-3,6% des patientes ayant reçu une chimiothérapie avec administration concomitante de trastuzumab (12).

Trastuzumab dans un tableau métastatique (Figure 2)

L'étude de phase III la plus importante, qui a débouché sur l'autorisation du trastuzumab dans le tableau métastatique, est celle qui a été publiée par Slamon et al. en 2001. On y a observé une amélioration significative de 20,3 à 25,1 mois de la survie en faveur du bras trastuzumab (13). Plusieurs études de phase II ont suivi. Dans ce contexte, le trastuzumab a été co-administré avec différents agents chimiothérapeutiques (docétaxel, paclitaxel, vinorelbine, capécitabine, platine et gemcitabine). La réponse globale (*overall response rate*) variait de 20 à 68% avec toxicité acceptable (14). L'étude BCIRG 007 a comparé les associations trastuzumab-docétaxel et trastuzumab-docétaxel-carboplatine. L'adjonction d'un second agent chimiothérapeutique n'a pas apporté de valeur ajoutée ni en termes de taux de réponse ni en termes de survie (15).

Quid du trastuzumab en cas de progression? La seule étude capable de répondre à cette question est celle de van Von Minckwitz et al., une étude de phase III (étude GBG 26) qui a comparé l'association capécitabine-trastuzumab chez des patientes métastasées en progression après une thérapie au trastuzumab. Bien que cette étude n'a pas atteint son objectif de recrutement, elle a relevé une amélioration significative de la PFS de 5,6 à 8,2 mois pour le bras trastuzumab après un suivi médian de 15,6 mois (16). Cette approche fait déjà partie de la pratique quotidienne de divers cliniciens. Cependant, nous ne disposons pas de preuves hormis l'étude susmentionnée. L'association lapatinib-trastuzumab chez des patientes sous trastuzumab en progression est une configuration prometteuse, qui a été analysée lors d'une étude randomisée de phase III. Celle-ci a observé un doublement du ratio de bénéfice clinique (24,7% contre 12,4%) en faveur du bras combiné et une tendance à une survie améliorée moyennant un profil de toxicité acceptable (17).

Traitement du carcinome mammaire positif au HER-2 et au récepteur hormonal (HR)

La coexpression de HER-2 et HR n'est pas rare. Environ la moitié des patientes atteintes d'un carcinome mammaire posi-

tif au HER-2 présentent aussi une coexpression de HR. Deux grandes études randomisées menées auprès de patientes atteintes d'un carcinome mammaire métastaté positif aux HER-2/HR ont analysé la combinaison d'un inhibiteur de l'aromatase (AI) à une thérapie anti-HER-2 de première ligne. Il s'agit des études TAnDEM (trastuzumab-anastrozole) et EGF 30008 (lapatinib-létrozole) (18, 19). Les deux ont démontré une amélioration nette de la DFS, qui ne se traduit malheureusement pas par une augmentation de l'OS. Les deux études regroupent des patientes répondeuses de longue durée. Dans l'étude TAnDEM, on note que 15% des patientes ne présentent pas de progression après deux ans. L'étude EGF 30008 arrive au même constat. La difficulté consiste à savoir si l'on peut utiliser, dans ce groupe de patientes, la combinaison anti-HER-2/AI au lieu de l'association anti-HER-2/chimiothérapie. Nous ne disposons malheureusement pas d'études de phase III les comparant. Un examen des études sur l'association anti-HER-2/chimiothérapie met en évidence un taux de bénéfice clinique plus élevé, auquel s'ajoute un gain en termes d'OS, mais au détriment d'une toxicité accrue. La combinaison anti-HER-2/chimiothérapie serait plutôt à préconiser chez les patientes présentant une maladie en progression et nécessitant une réponse rapide.

Résistance au trastuzumab

La majorité des tumeurs mammaires positives au HER-2 présentent une résistance primaire (*de novo* ou intrinsèque) à la monothérapie au trastuzumab. Celle-ci est de l'ordre de 66% à 88%. Des études de phase III ont démontré que l'association du trastuzumab à un taxane améliorait le taux de réponse, la DFS et l'OS. Chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie et présentant un cancer métastaté, le délai moyen jusqu'à la progression était de 4,9 mois en monothérapie au trastuzumab, contre 7,4 mois pour l'association trastuzumab/chimiothérapie. Force est de constater que parmi les patientes positives au HER-2 présentant un carcinome mammaire métastaté et qui répondent initialement au trastuzumab dans l'année suivant le début du traitement, un large pourcentage développe une résistance. En outre, 15% des patientes ayant reçu un traitement adjuvant au trastuzumab récidivent. On distingue trois mécanismes de résistance:

- activation aberrante de la voie de signalisation de HER-2 en aval du récepteur (mutations de la PI3K, perte de fonction du PTEN) où les inhibiteurs de la PI3K et/ou de mTOR peuvent restaurer la sensibilité aux anti-HER-2;
- prévention de la forme tronquée du récepteur HER-2, amputée du domaine de liaison au trastuzumab (p95HER-2). On peut remédier à cette forme de résis-

Tableau: Nouvelles stratégies anti-HER-2 dans les études cliniques de phase II et III (21).

Classe/agent	Cible/mécanisme	Phase
Anticorps monoclonaux		
- Pertuzumab	Inhibiteur de la dimérisation de HER-2	III
- Trastuzumab-DM1	HER-2/conjugué anticorps-toxine (trastuzumab-maytansine)	II
- Ertumaxomab	HER-2/CD3 anticorps bispécifique trifonctionnel	II
Inhibiteurs de transduction du signal		
- Lapatinib	EGFR et HER-2/TKI	III
- Neratinib	EGFR, HER-2, 3, 4/TKI	III
- BIBW 2992	EGFR et HER-2/TKI	II
- Gefitinib	EGFR/TKI	II
- Évérolimus (RAD001)	mTOR/TKI	II
- Sirolimus (rapamycine)	mTOR/TKI	II
- AP23573 (déférolimus)	mTOR/TKI	II
- Dasatinib	Inhibiteur de Src	II
Inhibiteurs de protéines de choc thermique		
- Tanespimycine	Inhibiteur de HSP90	III
Inhibiteurs d'angiogenèse		
- Bevacizumab	Anticorps anti-VEGF	III
- Pazopanib	VEGFR, c-kit, PDGFR, TKI	III
- Sunitinib	VEGFR, c-kit, PDGFR, TKI	II
Inhibiteurs d'histone déacetylase		
- Panobinostat	Inhibiteur de HDAC	II
Inhibiteurs de cyclo-oxygénase		
- Apricoxib	Inhibiteur de COX-2	II
Immunothérapie		
- Vaccin HER/neu	Vaccin recombinant ciblant le domaine intracellulaire de HER-2	II

- tance avec un HER-1/HER-2TKI (lapatinib, inhibiteur Hp90);
- perte de l'amplification de HER-2 après administration de trastuzumab en thérapie (néo)adjuvante (d'où l'importance d'une nouvelle biopsie en cas de récurrence!) (20-22).

Autres avancées en matière d'anti-HER-2 (Tableau) (23)

A l'heure actuelle, plusieurs traitements anti-HER-2 sont en cours de développement. Certains ont déjà fait l'objet d'essais dans le cadre d'études de phase II et III et sont aussi intégrés dans la pratique clinique. Le lapatinib, un double inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) et du HER-2, a été testé dans deux études de phase III: d'une part, l'étude EGF 100151, qui examine la faisabilité de la combinaison lapatinib-capécitabine en seconde ligne après un traitement à l'anthracycline, au taxane et au trastuzumab; d'autre part, l'étude EGF 30001, une étude contre placebo qui associe la combinaison lapatinib/placebo au paclitaxel. Les deux études ont démontré une amélioration de la durée jusqu'à progression. Néanmoins, la diarrhée et l'urticaire étaient d'importants effets indésirables (24, 25). Dans le tableau adjuvant et néo-

adjuvant, le lapatinib fait actuellement l'objet de recherches dans le cadre des études (Neo-)ALTTO et GeparQuinto. Dans l'étude de phase III Neo-ALTTO, publiée récemment dans *The Lancet*, 455 patientes au total ont fait l'objet d'une inclusion dans trois bras. L'objectif primaire était le taux de pCR atteint (rémission pathologique complète). Les 3 bras consistaient en 6 semaines de thérapie anti-HER-2 avec lapatinib seul, trastuzumab seul ou lapatinib + trastuzumab. Du paclitaxel était ajouté à chaque bras pour encore 12 semaines, suivies par de la chirurgie. Ce traitement était alors suivi d'une administration de FEC, elle-même suivie de lapatinib, trastuzumab ou une combinaison des deux, soit un total de 52 semaines de thérapie anti-HER-2. Dans le bras lapatinib + trastuzumab, le taux de pCR était nettement plus élevé que dans les bras avec lapatinib ou trastuzumab seul (51,3% contre respectivement 24,7 et 29,5%). Avec le lapatinib ou le trastuzumab seul en situation néoadjuvante, il n'y a donc pas de différence significative, mais un double blocage semble bien efficace (26). Chez les patientes négatives au récepteur hormonal, les pCR atteints sont même encore plus élevés (61,3% contre respectivement 33,8 et 36,5%).

Dans l'étude GeparQuinto également, le bras lapatinib + chimiothérapie est moins efficace en termes de pCR que la combinaison trastuzumab + chimiothérapie (27).

Le neratinib et l'afatinib sont deux inhibiteurs de tyrosine kinase (BIBW 2992). Le second, un double inhibiteur de la tyrosine kinase d'EGFR et de HER-2, fait actuellement l'objet de recherches dans le cadre de l'étude LuxBreast, qui compare les associations vinorelbine/BIBW 2992 et vinorelbine/trastuzumab après échec d'une première petite chimiothérapie au trastuzumab. Le neratinib, un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de pan-erbB, a été évalué dans une étude de phase II, à la fois chez des patientes qui avaient reçu une chimiothérapie au trastuzumab et d'autres qui n'en avaient pas reçu. Dans cette dernière catégorie de patientes, on constate un *overall response rate* d'environ 56% avec une PFS de 40 semaines. Cependant, un important facteur restrictif est l'apparition de diarrhée. Cette molécule fait actuellement l'objet d'études de phase III (28, 29).

Citons encore deux anticorps anti-HER-2: le pertuzumab et un conjugué anticorps-médicament très prometteur trastuzumab-MCC-DMI (T-DMI). Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie au domaine extracellulaire II du récepteur HER-2 (c.-à-d. un domaine différent de celui auquel se lie le trastuzumab), ce qui inhibe la dimérisation et l'activation du ligand via les autres récepteurs au facteur de croissance. Dans une étude de phase II menée auprès de patientes en progression sous trastuzumab, les résultats de l'association pertuzumab-trastuzumab sont prometteurs, comme en témoignent un taux de réponse de 24,2% et un taux de bénéfice clinique de 50%. L'étude de phase III CLEOPATRA, une étude randomisée en double aveugle répartissant 808 patientes en un groupe docétaxel-trastuzumab-pertuzumab et un groupe docétaxel-trastuzumab-placebo, a montré une amélioration significative de la survie sans progression (18,5 mois versus 12,4 mois) lorsque la thérapie anti-HER2 combinée était administrée en première ligne de maladie métastatique (30).

L'étude NeoSphere est une étude de phase III qui analyse l'association pertuzumab-trastuzumab, avec des résultats prometteurs en termes de pCR. Un bras associant uniquement le pertuzumab et le trastuzumab, sans chimiothérapie, attire l'attention, avec un taux pCR de 16,8% (*San Antonio Breast Cancer Conference 2010*).

L'étude APHINITY, chargée d'examiner le rôle de deux anticorps dans un tableau adjuvant, va démarrer bientôt.

Le conjugué anticorps-médicament T-DMI associe le trastuzumab (anticorps) et la maytansine (médicament), un chimiothérapeutique qui se lie aux microtubules, à l'instar des vinca-alcaloïdes. Cette molécule est le premier conjugué anticorps-médicament à cibler HER-2. L'agent cytotoxique est spécifiquement acheminé aux cellules tumorales positives au HER-2, avec maintien de l'activité du trastuzumab.

Les résultats des données de phase II récemment publiées concernant des patientes ayant reçu des thérapies lourdes sont prometteurs, avec notamment une toxicité minimale (31).

Entre autres avancées plus récentes, citons l'évérolimus, un inhibiteur de m-TOR, et la tanespimycine, un inhibiteur de HSP90 (*Heat Shock Protein 90*), tous deux en cours de développement et prometteurs chez les patientes réfractaires au trastuzumab (32, 33).

Conclusion

Ces dix dernières années, des progrès remarquables ont été réalisés dans la stratégie de prise en charge du carcinome mammaire positif au HER-2, et ce tant au stade précoce qu'avancé de la maladie. Les deux principales molécules à ce jour sont le trastuzumab et le lapatinib. Une meilleure connaissance de la biologie des récepteurs de la famille HER, des dialogues entre voies de signalisation en aval (*downstream signaling pathway crosstalk*) et des mécanismes de résistance intrinsèque ouvre aujourd'hui la voie à de nouvelles avancées: TKI, conjugués à base d'anticorps, inhibiteurs de Hp90 et de mTOR. Le défi demeure de comprendre l'hétérogénéité génétique pour individualiser la prise en charge. Les molécules ciblées les plus récemment mises au point font actuellement l'objet d'études auprès de patientes présentant un mauvais pronostic, qui ont déjà subi des traitements lourds et qui ont, par définition, développé un mécanisme de résistance élargie. Idéalement, on devrait administrer le traitement dans un tableau néoadjuvant pour l'évaluer le plus adéquatement possible (marqueur bioprédicatif). En outre, la combinaison de thérapies anti-HER-2 semble prometteuse, ce qui nous permettrait d'abandonner la chimiothérapie dans un sous-groupe de patientes.

Les progrès récents des thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer du sein contribuent à améliorer le pronostic clinique de nos patientes, mais s'accompagnent d'un coût thérapeutique important. C'est incontestablement dans le tableau (néo)adjuvant que l'on pourra obtenir l'impact le plus important en termes de rentabilité des coûts. Ainsi, une étude fondée

sur les données de l'essai HERA a démontré que de 2005 à 2015, l'administration adjuvante de trastuzumab occasionnera une réduction annuelle de 2,5% du nombre de patientes atteintes du cancer de sein qui développeront des métastases, soit 27.727 patientes dans cinq pays européens (34). En revanche, dans le tableau métastatique, il s'agit de garantir une survie de qualité la plus longue possible. Ces dernières années, on a en effet assisté à une augmentation des coûts des traitements anticancéreux. Cependant, tout bien considéré, ces coûts restent encore inférieurs par rapport à ceux occasionnés par d'autres maladies chroniques telles que les troubles psychiatriques, la maladie d'Alzheimer, la démence, le SIDA et la néphropathie chronique (35).

Dans un tableau palliatif, il est donc d'autant plus important de mettre au point des biomarqueurs prédictifs et de personnaliser la prise en charge pour faire en sorte de n'administrer ces thérapies ciblées, plus coûteuses, qu'aux patientes qui obtiendront un gain maximal en termes de survie. L'association de thérapies ciblées garantit une inhibition plus forte des voies de signalisation, ce qui accroît le taux de réponse qui, à son tour, améliore la qualité de vie dans un tableau palliatif, avec une atténuation des symptômes et donc moins d'hospitalisations en oncologie. Les coûts des soins de santé s'en trouvent ainsi également réduits.

L'administration du traitement adéquat au bon patient, une prise en charge multidisciplinaire et étayée par des études cliniques sont autant d'éléments qui forment la clé de voûte des soins oncologiques.

Références

- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28(1):92-8.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5838-47.
- Saini KS, Azim HA Jr, Metzger-Filho O, et al. Beyond trastuzumab: new treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast* 2011;20(Suppl 3):S20-7.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3366-73.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.
- Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5685-92.
- Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(3):236-44.

- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3676-85.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-84.
- Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2024-31.
- Banerjee S, Smith IE. Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol* 2010;11(12):1193-9.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- Church DN, Price CGA. A review of trastuzumab-based therapy in patients with Her-2 positive metastatic breast cancer. *Therapeutics* 2009;1(1):557-70.
- Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2011;29(2):149-56.
- Von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(15):2273-81.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124-30.
- Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAndEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529-37.
- Johnston S, Pippet J Jr, Pivrot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538-46.
- Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737-44.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- Gajria D, Chandralapathy S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(2):263-75.
- Baselga J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 7):vi36-40.
- Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34.
- Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5544-52.
- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9816):633-40.
- Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):135-44.
- Cortés-Funes H, Mendiola C, Manso L, Ciruelos E. Neratinib, an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor active for advanced HER2+ breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009;11(Suppl 1):S19.
- Perez EA, Spano JP. Current and emerging targeted therapies for metastatic breast cancer. *Cancer* 2011 Oct 17. doi: 10.1002/cncr.26356.
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
- Burns HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(4):398-405.
- Nahta R, O'Regan RM. Evolving strategies for overcoming resistance to HER2-directed therapy: targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Clin Breast Cancer* 2010;10(Suppl 3):S72-8.
- Chandralapathy S, Scaltriti M, Angelini P, et al. Inhibitors of HSP90 block p95-HER2 signaling in trastuzumab-resistant tumors and suppress their growth. *Oncogene* 2010;29(3):325-34.
- Weisgerber-Kriegel U, Cirrincione A, Mc Niven P. Estimation of the epidemiological effect of trastuzumab over 10 years in 5 European countries. *J Clin Oncol* 2008;26:(abstract 6589).
- Soria JC, Blay JY, Spano JP, Pivrot X, Coscas Y, Khayat D. Added value of molecular targeted agents in oncology. *Ann Oncol* 2011;22(8):1703-16.

Reçu: 10/02/2012 – Accepté: 28/03/2012

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE HER2+
L'étude de phase III
COMPLETE (MA.31)
assied la supériorité du
trastuzumab (Herceptin®)

Jan Van Ham

La comparaison de 2 schémas thérapeutiques, trastuzumab/taxane (TT) et lapatinib/taxane (LT) en première ligne métastatique, a montré que la survie sans progression était significativement moins longue sous LT, avec une différence de 2,6 mois ($p = 0,01$) pour la population en ITT et de 4,7 mois ($p = 0,003$) pour les patientes dont le statut HER2 était confirmé par une analyse centralisée. Le profil de tolérance est différent, avec plus de rash cutanés (8,9% de grade 3/4) et de diarrhées (19,3% de grade 3/4) sous lapatinib et une incidence accrue de la réduction de la fraction d'éjection ventriculaire de plus de 20% chez quelques patientes seulement sous trastuzumab (1).

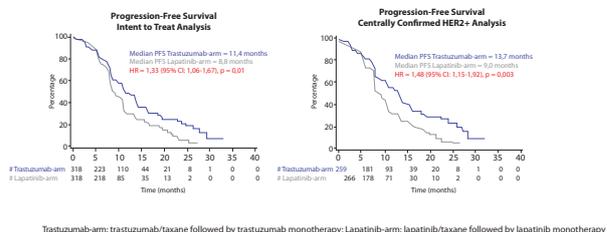
Le lapatinib et le trastuzumab bloquent différemment le récepteur HER2 surexprimé dans 20% des cancers du sein, mais aucun essai comparatif direct n'avait été réellement effectué chez des patientes au stade métastatique avant l'étude MA.31 qui a comparé les deux thérapies en association avec un taxane (docetaxel ou paclitaxel). Les patientes recevaient du lapatinib 1.250mg/jour et le taxane pendant 24 semaines, puis du lapatinib à 1.500mg/jour seul jusqu'à progression; ou du trastuzumab 2mg/kg 1x/sem ou 6mg/kg/3 sem et le taxane pendant 24 semaines, puis du trastuzumab 6mg/kg/3sem seul jusqu'à progression. Menée par le groupe d'études du *National Cancer Institute of Canada* (NCIC) avec le soutien de la firme productrice du lapatinib, elle a inclus 652 patientes ayant un cancer du sein métastatique non encore traité. Une analyse intermédiaire a conduit à la levée de l'aveugle sur recommandation du comité de surveillance.

Ce sont les résultats de cette étude qui ont été présentés par Karen Gelmon (*British Columbia Cancer Institute of Canada*) en session orale au cours de la réunion annuelle de l'ASCO sous la forme d'un *late-breaking abstract*. L'analyse sur 636 patientes montre que la survie sans progression (PFS) est significativement plus courte lorsque la patiente est traitée avec du lapatinib. La PFS médiane est de 8,8 mois avec lapatinib contre 11,4 mois avec trastuzumab ($HR = 1,33$; 95% IC: 1,06-1,67; $p = 0,01$) (Figures 1a et 1b). Cette différence est encore plus marquée chez les 525 patientes avec un statut HER2 confirmé, avec une PFS médiane de 9,0 mois dans le bras lapatinib et 13,7 mois dans le bras trastuzumab ($HR = 1,48$; 95% IC: 1,15-1,92; $p = 0,003$). L'analyse intermédiaire

en survie globale n'a pas montré de différence significative ($HR = 1,1$; 95% IC: 0,75-1,61; $p = 0,62$).

Sur le plan de la tolérance, le lapatinib a été associé à plus d'effets secondaires sévères que le trastuzumab. 17,8% des femmes ont arrêté le traitement pour toxicité dans le groupe lapatinib contre 10,6% dans le groupe trastuzumab. Le lapatinib a également engendré plus de diarrhées, de rash, d'anorexie et de neutropénies fébriles que le trastuzumab, qui n'a généré que très peu de cardiotoxicité.

Figure 1a: Progression-Free Survival: Intent to Treat Analysis.
Figure 1b: Progression-Free Survival: Centrally Confirmed HER2+ Analysis.



Dans sa discussion, le Pr Gunter Von Minckwitz, qui dirige le *German Breast Group* (GBG), a conclu que:

- un nombre croissant de données probantes indiquent que le lapatinib n'est pas aussi actif que le trastuzumab dans plusieurs indications de cancer du sein;
- l'efficacité initiale élevée du lapatinib pourrait être mise à mal par le développement rapide d'une résistance secondaire;
- la toxicité associée au lapatinib induit une diminution de l'intensité de la dose. La marge thérapeutique apparaît cependant large;
- la double inhibition semble être l'approche la plus prometteuse pour l'avenir. Les résultats des études ALTO et APHINITY fourniront plus d'informations à cet égard;
- les résultats obtenus pour l'indication néoadjuvante correspondent à ceux obtenus dans d'autres indications (adjuvante, métastatique). Cet état de fait pourrait ouvrir la voie à une possibilité réglementaire d'approbation conditionnelle des agents en phase précoce de développement.

Référence

1. Gelmon K et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. ASCO 2012. Abstract#LBA671.

Qui traiter en cas d'échec du traitement de première ligne? Quand et comment le traiter?

Propos recueillis par Dominique-Jean Bouilliez

Première chimiothérapie démontrant un effet en seconde ligne sur le cancer de la prostate résistant à l'hormonothérapie et à la première ligne de chimiothérapie, le cabazitaxel (Jevtana®, sanofi) ouvre une nouvelle voie thérapeutique. Encore faut-il l'utiliser correctement. L'avis des Pr Sylvie Rottey (UZ Gent) et Jean-Pascal Machiels (UCL), ainsi que des Dr Nicolaas Lumen (urologie, UZ Gent) et Thierry Gil (Institut Bordet).

Un changement de paradigme qui place la multidisciplinarité aux premières loges (Nicolaas Lumen)

Si, dans le passé, on utilisait le terme de cancer de la prostate résistant à l'hormonothérapie, l'arrivée de l'abiraterone a conduit l'EAU à le définir plutôt comme un cancer de la prostate résistant à la castration. Celui-ci se marque par une testostéronémie < 50ng/ml, témoin d'une castration, par une élévation à 3 reprises à une semaine d'intervalle du taux de PSA et par l'arrêt des anti-androgènes depuis au moins 4 semaines pour le flutamide ou 6 semaines pour le bicalutamide. Ce stade, qui définissait aussi en quelque sorte le point de non-retour vers des traitements de support, a changé de statut depuis l'avènement du docétaxel et du cabazitaxel, ainsi que du sipuleucel T et de l'acétate d'abiraterone, ou encore des nouveaux traitements en développement (MDV 3100, TAK-700) qui tous permettent de prolonger la survie. La complexité de la prise en charge du cancer de la prostate rend à présent la multidisciplinarité indispensable, quel que soit le stade de ce cancer (**Figure**), de sorte qu'il faut développer les consultations multidisciplinaires avec un urologue, un radiothérapeute, un oncologue médical, une infirmière spécialisée et un psychologue. L'avantage pour le patient est qu'il bénéficie de la sorte de toute l'expertise nécessaire en un seul lieu et un seul moment de manière à optimiser le traitement. Le gain de temps est aussi substantiel. Côté médical, le caractère multidisciplinaire de la consultation permet d'éviter de se relancer mutuellement le ballon, tout en réduisant au maximum les difficultés de mise en route de nouveaux schémas thérapeutiques. Il permet aussi de partager les opinions sur plusieurs questions de résolution parfois difficile: quand débiter un traitement? Comment le suivre? Quelle séquence adopter? Quand arrêter le traitement? Et de pouvoir en discuter en direct avec le patient et sa famille.

Tenir compte de tous les aspects de la maladie et des particularités du patient (Sylvie Rottey)

Toutes les questions posées en introduction sont aussi des questions pour lesquelles on n'avait pas (ou peu) de réponses avant que soient connus les résultats de l'essai TROPIC, qui a montré que le cabazitaxel augmentait la survie médiane des patients atteints d'un cancer de la prostate métastaté résistant à la castration (1), tout en assurant une qualité de vie tout à fait satisfaisante.

Deux effets secondaires sont cependant susceptibles de perturber le quotidien des patients:

- la neutropénie fébrile, qui semble heureusement moins fréquente au quotidien que dans l'essai TROPIC. En effet, les données anglaises, françaises, italiennes et allemandes des *Medical Need Programs* font état d'une incidence de 3,3% à 4,9%. Il est possible que ces chiffres soient meilleurs grâce à un recours fréquent au G-CSF;
- la diarrhée, également nettement moins fréquente dans ces données (1 à 2,4%) que dans l'essai TROPIC.

Pour anticiper le problème de la neutropénie, nous suivons les recommandations de l'ASCO, qui conseillent une prophylaxie chez les patients en chimiothérapie à haut risque de neutropénie fébrile (20% ou plus) – donc pas pour tous les patients sous cabazitaxel – ou chez des patients avec certains facteurs de risque spécifiques (**Tableau**).

Comment savoir quel traitement choisir après échec du docétaxel?

On peut rappeler qu'une maladie sans progression de plus de 16 mois sous hormonothérapie initiale peut être un facteur significatif d'efficacité d'un traitement endocrinien subséquent en cas de cancer de la prostate résistant à la castration (2). Le cabazitaxel doit absolument être choisi en priorité en cas de tumeur agressive (score de Gleason élevé) et en présence de métastases

Tableau: La présence des facteurs de risque suivants (même lorsque le risque de neutropénie fébrile est < 20%) justifie une prophylaxie par G-CSF.

- Age > 65 ans
- Mauvais état général
- Antécédents de neutropénie fébrile
- Mauvais état nutritionnel
- Plaies ouvertes ou infections actives
- Cancer de stade avancé
- Antécédents de traitement agressif, y compris les chimiothérapies larges
- Chimioradiothérapie concomitante
- Cytopénie liée à un envahissement médullaire
- Autres comorbidités sérieuses

viscérales. A contrario, le cabazitaxel n'est peut-être pas le traitement de première intention en cas de mauvais état général (PS2 ou nombreuses comorbidités), mauvais état médullaire, présence de contre-indications ou effets indésirables persistants secondaires à une précédente administration de taxanes.

Cela dit, quelle que soit la solution envisagée, il faut toujours considérer la personne qui se cache derrière le patient et établir le traitement en fonction de l'avis conjoint de tous les praticiens concernés (oncologue, urologue, radiologue, pathologiste, radiothérapeute).

TROPIC, un essai essentiel qu'il faut placer en perspective (Jean-Pascal Machiels)

TROPIC a montré qu'une chimiothérapie peut augmenter la survie médiane chez les patients qui ont reçu précédemment du docétaxel. Le cabazitaxel est dans ce sens clairement un nouveau taxane, ce qui lui permet d'avoir une efficacité chez les patients résistants au docétaxel. Cette résistance peut être «définie» par l'absence de réponse ou par une rechute rapide (dans les 6 mois).

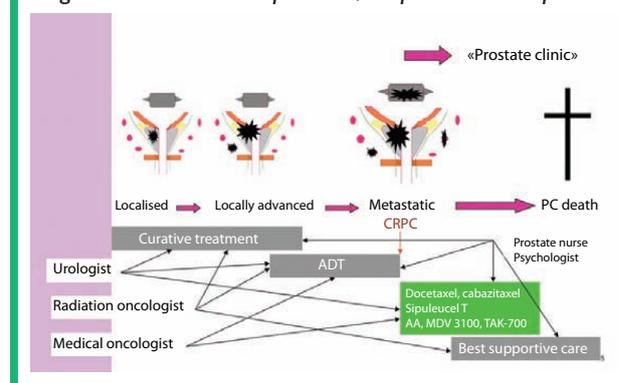
Il faut cependant attirer l'attention sur le risque de neutropénie fébrile, qui peut être un effet secondaire grave, heureusement nettement moins fréquent dans les pays industrialisés pour deux raisons essentielles: les patients sont généralement en meilleur état général lorsque l'on débute le traitement par cabazitaxel, et les recommandations de l'ASCO sont appliquées de manière plus systématique, de telle sorte que la prévention secondaire est plus efficace.

A Saint-Luc, nous proposons du G-CSF si les patients présentent une neutropénie fébrile pendant plus de 5 jours au cours de leur première cure. Quant à savoir si on peut la prévenir, nous n'avons pas l'habitude de faire de la prévention primaire, mais restons très vigilants devant la survenue de ce symptôme. Côté diarrhée, autre effet secondaire fréquent, il faut être proactif et prévenir le malade tout en lui prescrivant du loperamide.

Reste à savoir quel est le traitement idéal en deuxième ligne, une question difficile car il n'existe aucune étude randomisée qui permette de faire un choix EBM entre chimiothérapie de deuxième ligne ou traitement endocrinien. Il faut donc avoir une discussion avec le patient et prendre la décision au cas

par cas. Intuitivement cependant, on peut penser que les malades avec maladie agressive pourraient être orientés vers une chimiothérapie première, mais cela n'est pas démontré. Cela dit, si le malade n'est pas en bon état général, il semble logique de ne pas lui donner de chimiothérapie.

Figure: Le cancer de la prostate, un problème complexe.



Ces remarques me font penser également à l'importance capitale de la multidisciplinarité, seule garante du fait de pouvoir garder le patient au centre des discussions. Et ceci reste important tout au long de la pathologie car aucun facteur prédictif n'a encore été formellement démontré en faveur de l'un ou de l'autre.

Un quotidien qui se définit de mieux en mieux (Thierry Gil)

Le cabazitaxel à la dose de 25mg/m² est donc une option de choix chez les patients réfractaires à la castration et déjà exposés à une première ligne de chimiothérapie par docétaxel. L'étude TROPIC a démontré dans cette configuration un bénéfice additionnel en survie. L'avenir montrera si le cabazitaxel a une place préférentielle en première ligne.

Nous pouvons actuellement le prescrire à la dose de 25mg/m² moyennant les précautions signalées en regard du risque de neutropénie fébrile et de diarrhée principalement.

Une option possible dans le futur serait de l'administrer à la dose de 20mg/m² dans le cas où l'étude PROSELICA, en cours et ouverte en particulier à l'Institut Bordet, confirme que cette dose est moins toxique et aussi efficace que la dose officielle de 25mg/m² à laquelle elle est comparée. Dans l'état actuel du remboursement et de la dose préconisée de 25mg/m², une gestion proactive des toxicités est donc de mise.

Pour ces raisons, il est également primordial de considérer avec prudence un patient largement irradié sur le bassin et le squelette axial ou connu pour une moelle pauvre, un patient ayant des séquelles de sa chimiothérapie antérieure par docétaxel ou un mauvais état général par le fait de comorbidités multiples.

Quant aux patients chez qui le cabazitaxel est l'option thérapeutique de choix, le consensus semble se dégager pour privilégier les patients avec une maladie rapidement évolutive, présentant des métastases viscérales, un score de Gleason élevé, une réponse courte au traitement hormonal de première intention et une progression sous docétaxel, en particulier en l'absence de résistance croisée avec le cabazitaxel.

Références

1. Sartor, et al. ASCO 2011. Abstract#4525.
2. Lortol, Y, et al. J Clin Oncol 2012;30(suppl.5):Abstract#213.

La qualité de vie au travail des médecins assistants qui traitent le cancer*

Isabelle Bragard

Unité de Psychologie de la Santé, Université de Liège; Service de Radiothérapie, CHU de Liège, ULg

Keywords: quality of work life – medical residents – cancer – job stress – burnout – questionnaire

Ce travail a été soutenu par le Fonds national de la Recherche scientifique - Section Télévie. Nous sommes reconnaissants envers tous les assistants qui ont participé à l'étude. Ce programme de recherche a été réalisé par une équipe incluant des psychologues et des médecins: Gilles Dupuis, (psychologue), Anne-Marie Etienne (psychologue), Darius Razavi (médecin), Christine Reynaert (médecin), Isabelle Merckaert (psychologue), Yves Libert (psychologue), Aurore Liénard (psychologue), Julie Meunier (psychologue), Nicole Delvaux (psychologue), Serge Marchal (psychologue), Pierre Scalliet (médecin) et Jean-Louis Slachmuylder (psychologue).

Bien que certaines études ont montré que les médecins assistants ont une mauvaise santé psychologique et de mauvaises conditions de travail, leur qualité de vie au travail (QVT) n'a pas encore été mesurée. En effet, il manquait une définition opérationnelle du concept de QVT permettant son évaluation. Un nouvel outil, l'Inventaire systémique de Qualité de Vie au Travail (ISQVT) basé sur le modèle de Dupuis, propose de pallier ce manque. L'étude vise à confirmer la validité convergente de l'ISQVT, à analyser la QVT des médecins assistants belges traitant le cancer et à discuter d'une méthodologie d'intervention basée sur l'analyse de l'ISQVT. Un total de 113 assistants a participé à l'étude. Ils ont complété l'ISQVT, l'Inventaire de Burnout de Maslach (IBM) et l'Echelle de Stress Professionnel (ESP) pour confirmer la correspondance entre ces trois outils. Les résultats montrent qu'une faible QVT des assistants prédit des niveaux élevés d'épuisement émotionnel ($r = ,282; p < ,01$) et de stress professionnel ($r = ,370; p < ,001$), confirmant la validité de convergence. Ces assistants ont une QVT dans la moyenne en général ($= 5,8; ET = 3,1$). Cependant, leur QVT est très faible pour trois sous-échelles: horaire de travail ($= 9; ET = 6,3$), support offert à l'employé ($= 7,6; ET = 6,1$) et atmosphère de travail avec les supérieurs ($= 6,9; ET = 5,3$). En conclusion, ces résultats confirment que l'ISQVT peut donner une indication du bien-être des travailleurs et des performances organisationnelles dans différents domaines de la vie au travail. Les problèmes mis en évidence parmi les médecins assistants belges traitant le cancer suggèrent que l'amélioration de leur QVT passerait par la réduction du nombre d'heures de travail, le développement d'un support aux assistants et le changement du style de leadership.

Introduction

Ces dix dernières années, une littérature grandissante a investigué la qualité de vie au travail (QVT) des médecins assistants (1). D'un côté, des études ont évalué leur santé psychologique en utilisant des outils psychologiques et ont rapporté des niveaux significatifs de burn-out et de dépression (2-8). D'un autre côté, des études ont aussi évalué leurs conditions de travail en utilisant des outils organisationnels et ont rapporté des demandes de travail intenses, une pression du temps, une autonomie limitée et des interférences travail-famille (9-14). Certaines études montrent une association statistique significative entre ces facteurs organisationnels et la santé psychologique des assistants. Cependant, ces résultats ne reflètent pas leur QVT. En effet, la QVT a différentes significations pour différents individus, dépendant de leurs objectifs (1). En 2006, Martel et Dupuis ont fait une revue de la littérature de la notion de QVT (15). Ils ont conclu que, à cause du manque d'une définition opérationnelle de ce concept d'où un outil d'évaluation peut être directement dérivé, la QVT est devenue une sorte de label générique couvrant différents facteurs allant des problèmes de santé psychologique aux problèmes organisationnels. Ces auteurs ont proposé un nouvel outil qui évalue les conditions des employés à un moment donné dans différents domaines de travail (par exemple horaire de travail), leurs buts dans ces domaines et la priorité attri-

buée à ces domaines ainsi qu'une indication de la santé psychologique des employés: l'Inventaire systémique de Qualité de Vie au Travail (ISQVT) (15).

L'ISQVT est basé sur le modèle théorique de la Qualité de Vie (QV) développé par Dupuis et al. (16) et basé sur les concepts de but, de contrôle, de boucles de renforcement positives et négatives, et d'organisation hiérarchique des buts dans différents domaines de vie. Dupuis et al. (16) expliquent que les activités humaines sont orientées vers un but, que certains buts sont subordonnés à d'autres mais que le but ultime est la poursuite du bonheur, ce qui veut dire une condition relativement stable à travers le temps (15). Les comportements humains seraient contrôlés et maintenus par la poursuite de ces buts. C'est un système de contrôle dans lequel les actions sont réalisées dans le but de réduire l'écart entre l'état actuel de la personne et les buts qu'elle s'est fixés (boucle de renforcement négative), en tenant compte du fait que tous les buts n'ont pas la même importance (hiérarchie). En se basant sur ce modèle, ils ont développé un outil pour évaluer la QV générale, l'Inventaire systémique de Qualité de vie (ISQV) (16). Etant donné les analogies conceptuelles entre QV et QVT, Martel et Dupuis (15) ont basé leur définition de la QVT sur ce modèle de QV générale: «La qualité de vie au travail, à un temps donné, correspond au niveau atteint par l'individu dans la poursuite dynamique de ses buts hiérarchisés à l'intérieur des domaines de vie de son travail, où la réduction de l'écart séparant l'individu de ses objectifs se traduit par un impact positif sur la qualité de vie en général de l'individu, sur la performance organisationnelle et par conséquent sur le fonctionnement global de la société» (15). Dans leurs études, Dupuis et al. ont montré qu'une faible QVT évaluée avec l'ISQVT peut prédire un épuisement émotionnel élevé chez

des assistants sociaux évalués avec l'Inventaire de Burnout de Maslach (IBM) (17) et des mauvaises conditions de travail de directeurs d'écoles à Montréal évaluées avec l'Echelle de Stress professionnel (ESP) (18). De plus, l'analyse de l'ISQVT pourrait donner une méthodologie d'intervention adaptée au milieu du travail.

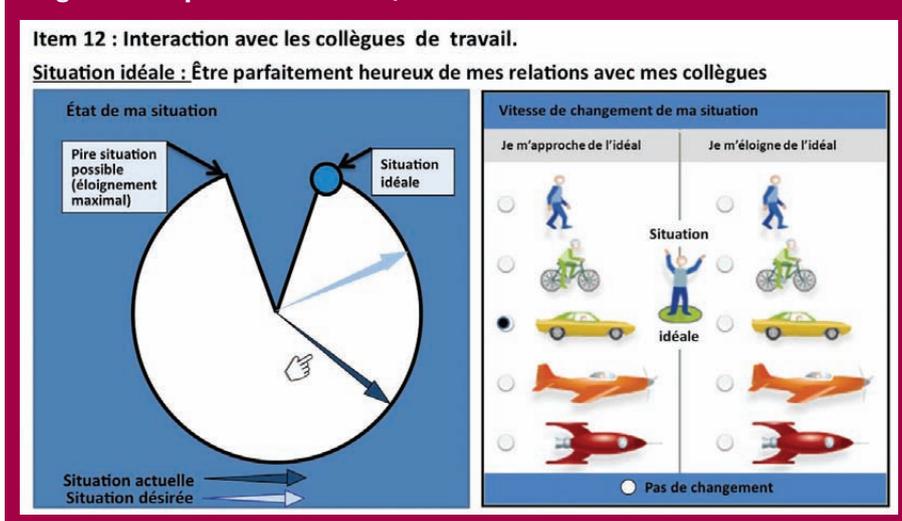
En considérant l'intérêt de ce nouvel outil et la mauvaise santé psychologique des médecins assistants en Belgique (2), cette

étude a trois objectifs. Le premier est de confirmer la validité convergente de l'ISQVT en déterminant si une faible QVT, mesurée avec l'ISQVT, est associée à une mauvaise santé psychologique, mesurée avec l'IBM, et à des mauvaises conditions de travail, mesurées avec l'ESP, parmi des médecins assistants belges traitant le cancer. Le deuxième est d'analyser leur QVT avec l'ISQVT. Le troisième est de discuter d'une méthodologie d'intervention basée sur l'analyse de l'ISQVT.

Méthode

Cette étude fait partie d'un projet plus large évaluant l'efficacité d'une formation à la communication et à la gestion du stress. Les médecins assistants, pour être inclus dans l'étude, devaient travailler avec des patients atteints du cancer et vouloir participer à la formation. La formation se focalisait sur les stratégies de communication en oncologie. Un total de 544 assistants issus des 3 universités francophones du pays, qui travaillaient dans différents hôpitaux et cliniques et qui étaient au moment de l'étude dans un service qui prenait en charge au moins en partie des patients cancéreux, ont été contactés par téléphone ou rencontrés lors d'une entrevue visant à expliquer l'étude. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de chaque hôpital.

Figure: Exemple d'item de l'ISQVT.



Les médecins assistants ont complété un questionnaire socio-démographique, l'Inventaire systémique de Qualité de Vie au Travail, l'Inventaire de Burnout de Maslach et l'Echelle de Stress professionnel.

Questionnaire socio-démographique

Les données collectées concernaient l'âge, le genre, le statut marital, la spécialité médicale et le nombre d'années d'expérience professionnelle.

ISQVT (15, 18)

Ce questionnaire demande aux travailleurs quel domaine de travail peut avoir une influence sur leur qualité de vie en général et sur leur performance organisationnelle. Chaque item est mesuré en utilisant une Echelle visuelle analogue qui consiste en un cercle non gradué, la partie supérieure de ce cercle ayant une ouverture mesurant environ 20° (Figure). La situation idéale est d'un côté du cercle et la situation la pire possible de l'autre côté. En utilisant des flèches, le sujet indique dans le cercle à quelle distance, par rapport à un idéal prédéterminé, son état actuel et un état qu'il considérerait comme satisfaisant se trouvent. Pour le calcul des scores, le cercle est divisé en 13 secteurs. Chaque secteur est associé à une valeur. Ensuite, dans la boîte à droite de la figure, le sujet indique si cette situation s'améliore ou se détériore et à quelle vitesse. Chaque vitesse est associée à une valeur. Enfin, l'importance de chaque item est évaluée sur une échelle de Likert à 7 points allant de «essentiel dans ma vie» (1 point) à «complètement inutile» (7 points). Chaque rang est associé à une valeur [voir Martel et al. pour plus de détails (15)]. L'ISQVT donne 3 scores globaux: écart, but et rang. Le score d'écart correspondant à la QVT est la distance moyenne entre l'état et le but, pondéré par la vitesse d'amélioration ou de détérioration de chaque item et son rang¹. Les scores élevés représentent une QVT faible. Le score de but est la distance moyenne entre la situation désirée et la situation idéale et donne une information sur le niveau désiré de bonheur. Les scores élevés signifient des buts faibles, puisque qu'ils sont loin de l'idéal. Le score de rang est la moyenne des rangs des 33 items et reflète la priorité assignée aux différents domaines. Un score élevé signifie qu'une priorité élevée a été assignée à trop de domaines. Les items ont été classés en utilisant une méthode qualitative en 8 sous-échelles (valeurs Kappa allant de ,52 à ,87): rémunération, cheminement professionnel, horaire de travail, atmosphère de travail avec les collègues, atmosphère de travail avec les supérieurs, caractéristiques de l'environnement physique, facteurs qui influencent l'appréciation des tâches, support offert aux employés. La validation psychométrique a été réalisée avec un échantillon de 158 directeurs d'école de Montréal en 1999. La consistance interne globale (alpha de Cronbach) est de 0,87 et celle des sous-échelles varie entre 0,60 et 0,82. La fidélité test-retest est de 0,84 ($p < ,001$). Un total de 2.500 travailleurs ont complété ce questionnaire au Canada, en Suisse et en Belgique (par exemple pompiers, enseignants) (19).

IBM (20)

C'est une échelle de Likert à 7 points allant de «jamais» (0) à «tous les jours» (6). L'instrument évalue les trois dimensions du

Tableau 1: Données socio-démographiques et variables psychologiques des médecins assistants (n = 113).

	n (%)	Moyenne (ET)
Données socio-démographiques		
Age		28,4 (2,9)
Genre		
- Masculin	38 (34)	
- Féminin	75 (66)	
Statut marital		
- Célibataire	35 (31)	
- Marié ou vivant en couple	55 (49)	
- Famille	23 (20)	
Spécialité		
- Oncologie, hématologie et radiothérapie	19 (17)	
- Gynécologie	28 (25)	
- Médecine interne et autre	66 (58)	
Pratique médicale		
(en nombre d'années)		3,1 (2,1)
Pratique médicale en oncologie		
(en nombre d'années)		2,0 (3,0)
Variables psychologiques		
Épuisement émotionnel (MBI)		
- Faible < 19	21 (18)	
- Moyen 19-26	38 (34)	
- Elevé > 26	54 (48)	
Stress professionnel (JSS)		
Indice de stress professionnel		83,3 (30,2)

Abréviations: ET, écart-type; MBI, Inventaire de Burnout de Maslach; JSS, Echelle de Stress professionnel

syndrome de burn-out: épuisement émotionnel, dépersonnalisation et perte d'accomplissement personnel. Dans cette étude, nous nous focalisons sur l'épuisement émotionnel qui est considéré comme la dimension centrale du burn-out.

ESP (21)

Ce questionnaire évalue l'intensité perçue et la fréquence d'apparition d'événements professionnels stressants qui sont susceptibles d'affecter le bien-être psychologique de ceux qui y sont exposés, durant les 6 derniers mois. L'addition des réponses donne un Index général de Stress professionnel. Des analyses statistiques descriptives ont été réalisées pour décrire les caractéristiques démographiques des assistants et pour examiner les résultats à l'ISQVT. Ensuite, des analyses de régression multiple ont été réalisées pour confirmer la prédiction de l'épuisement émotionnel et du stress professionnel des

assistants par les scores de but, d'écart et de rang de l'ISQVT. Les analyses ont été réalisées avec SPSS pour Windows, version 13.0 (22).

Résultats

Un total de 113 assistants a participé à l'étude de 2002 à 2006. Les comparaisons entre les 113 assistants inscrits et les 431 autres assistants contactés ne montrent pas de différences statistiques significatives pour le genre, la spécialité médicale et le lieu de l'assistantat (hôpital vs. clinique). Néanmoins, des différences significatives ont été trouvées concernant la proximité du lieu d'assistantat et le lieu de la formation ($p < ,001$). Une majorité des participants (72%) travaillaient près du lieu d'organisation de la formation, alors que les non-participants étaient dispersés dans le pays.

Les données démographiques et de santé psychologique se trouvent dans le **tableau 1**. Les médecins assistants ont une moyenne d'âge de 28 ans (ET = 2,9 ans), 75% sont des femmes et 55% sont mariés. Dix-neuf pour cent sont en oncologie (oncologie, hématologie et radiothérapie), 28% en gynécologie et 66% dans d'autres spécialités. Ils ont 3 ans d'expérience professionnelle médicale en moyenne (ET = 2,1). Ils ont traité en moyenne 14 patients chacun (ET = 27,5) la dernière semaine. Concernant la santé psychologique au travail, près de 50% des assistants rapportent un niveau élevé d'épuisement émotionnel (moyenne = 25,9; ET = 8,8) et de stress professionnel (moyenne = 83,3; ET = 30,2) en comparaison au score médian allant de 59 à 64 (23).

Concernant la QVT (**Tableau 2**), les assistants ont un score global de but de 24 en moyenne (ET = 7,7). Ceci signifie qu'ils ont des buts peu élevés, puisqu'ils sont loin de l'idéal. Ils ont un score global d'écart de 5,8 (ET = 3,1), ce qui est dans la moyenne. Ils ont un score global de rang de 1,4 (ET = 0,2). Tous les domaines ont un niveau de priorité élevé, ce qui montre qu'ils ont des difficultés à classer ces domaines par ordre de priorité.

Les scores de but des sous-échelles varient entre 20,7 et 26,9. Ces scores de buts sont élevés pour 4 sous-échelles: horaire de travail (moyenne = 26,9; ET = 13,8), support offert aux employés (moyenne = 26,3; ET = 14,6), atmosphère de travail avec les collègues (moyenne = 25,5; ET = 10,5) et atmosphère de travail avec les supérieurs (moyenne = 24,1; ET = 9,9). Les scores d'écart des sous-échelles varient entre 3,1 et 9. Ces scores d'écart sont élevés pour 3 sous-échelles, ce qui signifie une faible QVT: horaire de travail (moyenne = 9,0; ET = 6,3), support offert aux employés (moyenne = 7,6; ET = 6,1) et atmosphère de travail avec les supérieurs (moyenne = 6,9; ET

Tableau 2: Qualité de vie au travail des médecins assistants (n = 113).

	Moyenne (ET)
Qualité de Vie au Travail (ISQVT)	
Scores globaux	
- But	24,0 (7,7)
- Ecart	5,8 (3,1)
- Rang	1,4 (0,2)
Scores des sous-échelles	
But	
- Rémunération	22,4 (9,5)
- Cheminement professionnel	22,5 (9,6)
- Horaire de travail	26,9 (13,8)
- Atmosphère de travail avec les collègues	25,5 (10,5)
- Atmosphère de travail avec les supérieurs	24,1 (9,9)
- Caractéristiques de l'environnement physique	20,7 (11,4)
- Facteurs influençant l'appréciation des tâches à réaliser	23,3 (8,8)
- Support offert aux employés	26,3 (14,6)
Ecart	
- Rémunération	6,1 (4,3)
- Cheminement professionnel	6,6 (5,5)
- Horaire de travail	9,0 (6,3)
- Atmosphère de travail avec les collègues	3,1 (3,9)
- Atmosphère de travail avec les supérieurs	6,9 (5,3)
- Caractéristiques de l'environnement physique	5,5 (7,0)
- Facteurs influençant l'appréciation des tâches à réaliser	4,9 (3,1)
- Support offert aux employés	7,6 (6,1)
Rang	
- Rémunération	1,5 (0,3)
- Cheminement professionnel	1,4 (0,3)
- Horaire de travail	1,3 (0,4)
- Atmosphère de travail avec les collègues	1,2 (0,3)
- Atmosphère de travail avec les supérieurs	1,5 (0,3)
- Caractéristiques de l'environnement physique	1,3 (0,4)
- Facteurs influençant l'appréciation des tâches à réaliser	1,4 (0,2)
- Support offert aux employés	1,2 (0,3)

Abréviations: ET, écart-type; ISQVT, Inventaire systémique de Qualité de Vie au Travail

= 5,3). Les scores de rang des sous-échelles sont entre 1,2 et 1,5. Ces scores de rang sont élevés pour 4 sous-échelles: rémunérations (moyenne = 1,5; ET = 0,3), atmosphère de travail avec les supérieurs (moyenne = 1,5; ET = 0,3), cheminement professionnel (moyenne = 1,4; ET = 0,3) et facteurs influençant l'appréciation des tâches à réaliser (moyenne = 1,4; ET = 0,2). La sous-échelle concernant l'atmosphère de travail avec

Tableau 3: Régression multiple entre les scores ISQVT des médecins assistants et l'épuisement émotionnel et le stress professionnel (Méthode Enter) (n = 113).

Epuisement émotionnel (MBI)					
	Coeff. Beta Std.	t	p	r simple	r semi-partiel
Qualité de vie au travail (ISQVT)					
But	,206	2,254	< 0,05	,180	,204
Ecart	,282	2,821	< 0,01	,253	,255
Rang	-,021	-0,214	NS	,077	-,019
R: ,327; R ² : ,107; F = 4,339; p < 0,01					
Stress professionnel (JSS)					
	Coeff. Beta Std.	t	p	r simple	r semi-partiel
Qualité de vie au travail (ISQVT)					
But	,173	1,997	< 0,05	,125	,171
Ecart	,370	3,896	< 0,001	,399	,335
Rang	,109	1,142	NS	,247	,098
R: ,443; R ² : ,196; F = 8,855; p < 0,001					

Abréviations: MBI, Inventaire de Burnout de Maslach; JSS, Echelle de Stress professionnel; ISQVT, Inventaire Systémique de Qualité de Vie au Travail. Notes: r simple signifie une corrélation simple pour déterminer la relation entre 2 variables; r semi-partiel signifie une corrélation semi-partielle utilisée dans les régressions multiples pour supprimer l'effet d'un prédicteur sur un autre sans enlever la variabilité de la variable prédite; R est la corrélation entre les valeurs observées et prédites de la variable dépendante; R² est la proportion de la variance de la variable dépendante qui peut être expliquée par la variable indépendante; F est le test statistique utilisé pour décider si le modèle dans son ensemble a une capacité prédictive statistiquement significative.

les supérieurs montre des scores de but et d'écart élevés et une priorité élevée.

Des analyses de régression multiple ont été réalisées pour étudier les prédicteurs des scores d'épuisement émotionnel et de stress professionnel parmi les scores de l'ISQVT. Dans le **tableau 3**, les scores de but et d'écart prédisent l'épuisement émotionnel et le stress professionnel.

Discussion

Cette étude avait trois objectifs: confirmer la validité convergente de l'ISQVT (en déterminant si une QVT faible est associée à une santé psychologique faible, mesurée avec l'IBM, et à des mauvaises conditions de travail, mesurées avec l'ESP), analyser la QVT des médecins assistants belges traitant le cancer avec l'ISQVT et discuter d'une méthodologie d'intervention basée sur l'analyse de l'ISQVT.

Il y a trois résultats clés. Premièrement, cette étude confirme la validité convergente de l'ISQVT. Deuxièmement, cet échantillon d'assistants a une QVT moyenne, excepté pour trois sous-échelles, horaire de travail, support offert à l'employé et atmosphère de travail avec les supérieurs, pour lesquelles la QVT est faible. Troisièmement, en considérant les domaines problématiques mis en évidence, la prévention devrait se focaliser sur la réduction des heures de travail, le développement d'un support pour les assistants et le changement du style de leadership.

Concernant le premier objectif, les résultats confirment que le score de QVT peut aider à identifier certains problèmes de santé psychologique chez les travailleurs. Cette évaluation de la QVT ne fait aucune référence au bien-être ou à la satisfaction.

Le score d'écart s'obtient en mesurant l'écart entre la situation actuelle et la situation désirée, ce qui donne de l'information sur la distance entre ce que la personne a et ce qu'elle aimerait avoir. En évaluant la QVT de cette façon, il est possible d'examiner l'association entre la QVT et d'autres construits comme le burn-out et d'éviter la confusion entre les indices de QVT et les mesures de santé psychologique.

Concernant le deuxième objectif, ces assistants ont un score d'écart dans la moyenne (QVT). Cependant, leur QVT était très basse pour 3 sous-échelles: horaire de travail, support offert aux employés et atmosphère de travail avec les supérieurs. Ces domaines constituent des facteurs de risque psychosocial nécessitant une intervention. De plus, les assistants ont tendance à mettre leurs buts assez loin de l'idéal, surtout pour 4 sous-échelles (horaire de travail, support offert à l'employé, atmosphère de travail avec les collègues et avec les supérieurs). Habituellement, des buts plus faibles signifient une meilleure QVT: le fait de diminuer ses buts aide la personne à tolérer l'écart qui serait alors trop grand. Cependant, nos résultats montrent que plus les assistants placent leurs buts loin de l'idéal, plus les niveaux d'épuisement émotionnel et de stress professionnel sont élevés. Donc, nous pouvons faire l'hypothèse qu'il s'agit d'un mauvais mécanisme d'adaptation basé sur un engagement plus faible dans le travail plutôt qu'une adaptation adéquate à la situation. De plus, tous les domaines ont un niveau de priorité élevé, ce qui montre que les assistants ont des difficultés à établir leurs priorités, surtout pour 4 sous-échelles (rémunérations, cheminement professionnel, facteurs influençant l'appréciation des tâches à réaliser et atmosphère

de travail avec les supérieurs). Cela signifie qu'ils sont plus tendus quand ils doivent passer du temps dans un domaine à la place d'un autre car chaque domaine a le même niveau d'importance. Ces résultats montrent les principaux domaines à améliorer: réduire les heures de travail, changer le style de leadership (par exemple davantage de commentaires et de feedbacks, meilleure communication de l'information) et développer un support pour les assistants (par exemple répartition des tâches en cas d'absence, développement de certaines facilités comme une garderie). La sous-échelle concernant l'atmosphère de travail avec les supérieurs, qui a des scores de but et d'écart élevés et une priorité élevée, constitue le facteur de risque psychosocial qui nécessite d'être pris en charge de façon la plus urgente. Un soutien social accru des supérieurs et une culture de l'ouverture et de la tolérance pourraient améliorer la QVT des assistants.

Concernant le troisième objectif, l'analyse de l'ISQVT permet de proposer une méthodologie d'intervention. D'abord, l'analyse du niveau d'écart (comparé avec les scores d'une population de 2.500 travailleurs) aide à identifier les domaines qui peuvent causer des problèmes aux travailleurs (zone à risque) et les domaines qui peuvent protéger les travailleurs des effets des domaines de la zone à risque (zone protectrice). Plus une organisation a de domaines dans la zone à risque, plus cette organisation peut rencontrer des problèmes organisationnels et plus les travailleurs peuvent souffrir de détresse psychologique et de burnout. Ensuite, l'analyse du niveau des buts aide à identifier si leur niveau est trop bas ou trop haut. Quand trop de domaines sont bas, cela suggère une forme de désengagement. Par ailleurs, l'analyse du niveau des rangs aide à identifier les priorités. Trop de domaines au même niveau élevé peut créer du stress, alors que trop de domaines associés à des niveaux bas peut également suggérer une forme de désengagement dans l'organisation. De plus, un domaine pour lequel l'écart, le but et le niveau d'importance sont élevés devrait être pris en charge. L'identification de ces facteurs peut aider à planifier les interventions préventives pour éviter une crise organisationnelle et des problèmes de santé mentale. L'efficacité des interventions basées sur l'analyse de l'ISQVT doit encore être évaluée.

Cette étude a certaines limites. Les médecins participent volontairement, ce qui peut limiter la généralisation des résultats à tous les assistants belges travaillant avec des patients cancéreux. En effet, seulement ceux qui étaient intéressés par la formation ont participé (biais de sélection). Ensuite, nous devons reconnaître le taux de réponse très bas. Selon les assistants, il y avait des barrières personnelles et institutionnelles à la participation: limites de temps, durée de la formation et des procédures d'évaluation. Considérant le pourcentage faible de

variance expliquée dans la régression, on peut faire l'hypothèse que d'autres stressors spécifiques, non inclus dans l'ISQVT [comme faire face aux réactions des patients suite à l'annonce de mauvaises nouvelles (24)], pourraient également expliquer la santé psychologique des assistants. En conclusion, cet outil pourrait être un indicateur global des conditions de santé mentale d'une personne et de ses conditions de travail. Pour les assistants belges traitant le cancer, la prévention devrait se focaliser sur la réduction des heures de travail, le développement d'un support et le changement du style de leadership. Ces conclusions sont à considérer avec sérieux, malgré les limites inhérentes à notre étude.

*L'article présenté ici est une adaptation de: Bragard I, Dupuis G, Razavi D, Reynaert C, Etienne A-M. Quality of work life in doctors working with cancer patients. *Occup Med* 2012;62(1):34-40.

1) Par exemple, une réponse «état actuel» dans le secteur 10 donne une valeur de 45,5, une réponse «but» dans le secteur 2 donne une valeur de 4,38, une vitesse de détérioration de 1 donne une valeur de 1,09 et un rang de 1 donne une valeur de 2,01. Avec ces résultats, l'application de la formule donne un score d'écart de 14,87.

Références

1. Lourenço L, Moscardini A, Soler Z. Health and quality of life of medical residents. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:81-90.
2. Bragard I, Etienne A, Libert Y, et al. Predictors and correlates of burnout in residents working with cancer patients. *J Cancer Educ* 2010;25:120-6.
3. Becker JL, Milad MP, Klock SC. Burnout, depression and career satisfaction: cross-sectional study of obstetrics and gynecology residents. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1444-9.
4. Hillhouse JJ, Adler CM, Walters DN. A simple model of stress, burnout and symptomatology in medical residents: a longitudinal study. *Psychology, Health and Medicine* 2000;5:63-73.
5. Cohen JS, Patten S. Well-being in residency training: a survey examining resident physician satisfaction both within and outside of residency training and mental health in Alberta. *BMC Med Educ* 2005;5:21.
6. Ratanawongsa N, Wright S, Carrese J. Well-being in residency: effects on relationships with patients, interactions with colleagues, performance, and motivation. *Patient Educ Couns* 2008;72:194-200.
7. Fahrenkopf A, Sectish T, Barger L, et al. Rates of medication errors among depressed and burn out residents: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:448-91.
8. Prins JP, Hoekstra-Weebers JE, Gazendam-Donofrio SM, et al. Burnout and engagement among resident doctors in the Netherlands: a national study. *Med Educ* 2010;44:236-47.
9. Geurts S, Rutte C, Peeters M. Antecedents and consequences of work-home interference among medical residents. *Soc Sci Med* 1999;48:135-48.
10. Prins JT, Gazendam-Donofrio SM, Tubben BJ, van der Heijden FM, van de Wiel HB, Hoekstra-Weebers JE. Burnout in medical residents: a review. *Med Educ* 2007;41:788-800.
11. Thomas NK. Resident burnout. *JAMA* 2004;292:2880-9.
12. Buddeberg-Fischer B, Klaghofer R, Buddeberg C. Stress at work and well-being in junior residents. *Psychosom Med Psychother* 2005;53:163-8.
13. Sargent MC, Sotile WV, Sotile MO, Rubash H, Barrack RL. Stress and coping among orthopaedic surgery residents and faculty. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:1579-86.
14. Biaggi P, Peter S, Ulich E. Stressors, emotional exhaustion and aversion to patients in residents and chief residents - what can be done? *Swiss Med Wkly* 2003;133:339-46.
15. Martel JP, Dupuis G. Quality of work life: theoretical and methodological problems, and presentation of a new model and measuring. *Social Indicators Research* 2006;77:333-68.
16. Dupuis G, Perrault J, Lambany M, Kennedy E, David P. A new tool to assess quality of life: the quality of life systemic inventory. *Qual Life Cardiovasc Care* 1989;5:36-45.
17. Dupuis G, Martel JP, Lachance J, Perrault J. Use of a website to evaluate quality of work-life and quality of life among community workers: a strategy to prevent mental health problems at work. Conférence internationale sur l'utilisation d'Internet en santé mentale organisé par l'OMS et l'Institut universitaire en Santé mentale Douglas. Montréal, 2009.
18. Dupuis G, Martel J. Caractéristiques psychométriques de l'ISQVT®: Fidélité test-retest, cohérence interne, validité de construit, validation transculturelle: La qualité de la vie au travail dans les années 2000. XIII^e congrès de l'Association internationale de Psychologie du travail et des organisations de langue française (AIPTLF). Bologne, Italie, 2004; 1184-95.
19. Martel J. Evaluation de la QVT des gestionnaires d'une commission scolaire de la région de Montréal. XIII^e congrès de l'Association internationale de Psychologie du travail et des organisations de langue française (AIPTLF). Bologne, Italie, 2004; 1184-95.
20. Maslach C, Jackson A, Leiter MP. *Maslach Burnout Inventory Manual*. Palo Alto: Consulting Psychologists Pr; 1986.
21. Spielberger, Reheiser. The Job Stress Survey - Measuring gender differences in occupational stress. *Journal of Social Behavior and Personality* 1994;9:199-218.
22. SPSS. *SPSS Base 13.0 for Windows User's Guide* ed. Chicago, IL: SPSS, Inc., 2004.
23. Spielberger CD. *Professional Manual for the Job Stress Survey*, ed. Odessa: Psychological Assessment Resources. Authorized translation in French: Fontaine, O. & Colucci, ML (1995), 1991.
24. Dossanjh S, Barnes J, Bhandari M. Barriers to breaking bad news among medical and surgical residents. *Med Educ* 2001;35:197-205.

Reçu: 20/12/2011 – Accepté: 08/01/2012

Myélome multiple réfractaire ou récidivant (RRMM): quelle option choisir?

Si les traitements actuels du myélome multiple peuvent donner lieu à des rémissions prolongées, la récurrence est généralement la règle dans le myélome multiple: les altérations génétiques successives et l'évolution clonale conduisent progressivement vers une atteinte plus agressive impliquant souvent une modification de l'attitude thérapeutique. Si, lors de la récurrence, un retraitement par la même molécule peut s'envisager, fréquemment, les conditions requises pour adopter cette attitude ne sont pas toujours remplies; un faisceau de données plaide dans ce cas en faveur d'un recours précoce à un autre traitement, le lé-nalidomide présentant dans ce cas de véritables atouts pour une utilisation dès la deuxième ligne.

Comme l'a expliqué Heinz Ludwig (Vienne, Autriche), plusieurs facteurs sont en effet à prendre en considération dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire: l'état général du patient, le caractère agressif ou non de la récurrence, une éventuelle neuropathie périphérique préexistante, le degré de réponse au traitement initial, le délai avant la survenue de la récurrence...

Durée de rémission et tolérance

Si le patient a initialement répondu au traitement de première ligne, la question qui se pose au moment de la récurrence est de savoir si ce traitement initial peut être répété ou s'il convient de le modifier. Si une rémission prolongée – en l'occurrence d'au moins un an ou de durée supérieure à la médiane de survie sans progression observée dans les essais de phase III avec le traitement de 1^{re} ligne (1) – et une bonne tolérance lors du traitement initial constituent un argument en faveur de la première attitude, une durée de rémission courte ou la survenue d'une toxicité plaident en faveur d'un changement de classe thérapeutique (2). Ce changement est a fortiori impératif lorsque le traitement initial s'est soldé par un échec.

Retraitement...

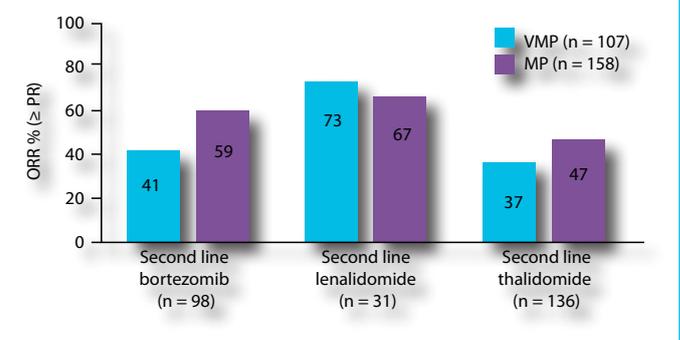
On peut envisager de retraiter les patients qui ont initialement répondu à un traitement par IMiD (*immunomodulatory drugs*) (3) ou par *Proteasome Inhibitor* (4,7). Ainsi, le taux de réponse des patients qui ont reçu du thalidomide en première ligne et sont ensuite retraités par un IMiD est de 48% en cas d'emploi du lé-nalidomide, le délai avant progression étant alors de 16 mois (3). Il est de seulement 30% par contre en cas de retraitement par thalidomide. «En cas de récurrence, le retraitement par la même molécule est effectivement une option lorsque la qualité de la réponse au traitement initial a été excellente, lorsque ce traitement a été bien toléré et

surtout quand l'intervalle entre le traitement initial et le retraitement est long. Le taux de réponse et la durée de la réponse en cas de retraitement sont toutefois moindres», précise H. Ludwig.

... ou Switch?

Les résultats poolés des études MM-009 et MM-010, conduites dans le myélome multiple récidivant ou réfractaire, montrent que la combinaison lé-nalidomide + dexaméthasone améliore de manière significative le taux de réponse indépendamment de l'exposition antérieure au thalidomide (5). Les résultats à long terme de ces deux études confirment le bénéfice en survie de la combinaison len + dex, malgré le fait que 47,6% des patients initialement traités par dexaméthasone seule ont ensuite reçu du lé-nalidomide (6). Chez les patients prétraités par bortézomib, le lé-nalidomide procure des taux de réponse plus élevés que ceux qui sont observés en cas de retraitement par bortézomib (**Figure**) (7).

Figure: Le lé-nalidomide atteint des taux de réponse plus élevés que le bortézomib chez les patients prétraités par bortézomib-melphalan-prednisone ou par melphalan-prednisone (7).



Il est par ailleurs bien établi qu'il est préférable d'opter pour le schéma len + dex dès la première récurrence, le délai avant progression et la survie étant significativement meilleurs dans cette configuration par rapport à une utilisation du lé-nalidomide différée au-delà de la deuxième ligne (8).

D'autres communications scientifiques apportèrent de nouvelles précisions quant à l'optimisation de l'emploi du lé-nalidomide, en particulier chez la personne âgée au stade RRMM.

Personne âgée: dose pleine de lé-nalidomide (25mg)?

Une analyse combinée des études pivotales MM-009 et MM-010 a eu pour objectif de déterminer l'efficacité et la sécurité du lé-na-

Tableau: Délai avant progression, survie sans progression et survie globale par catégorie d'âge.

	groupe d'âge			valeur de p
	moins de 65 ans	65-75 ans	plus de 75 ans	
Délai médian avant progression, mois (IC 95%)	12,1 (9-18)	13,8 (6-19)	17,9 (6-NR)	0,40
Survie médiane avant progression, mois (IC 95%)	11,1 (8-15)	12,3 (6-19)	17,9 (6-NR)	0,38
Médiane de survie globale, mois (IC 95%)	46,3 (39-54)	39,8 (30-NR)	NR (19-NR)	0,81

lidomide 25mg au sein de trois tranches d'âge, en l'occurrence les moins de 65 ans, les 65-75 ans et les plus de 75 ans. Les sujets inclus dans cette analyse avaient une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60ml/min sur base de la formule de Cockcroft-Gault (9).

Les caractéristiques des patients étaient comparables pour les différents âges, hormis l'indice de performance ECOG, moins favorable pour les patients plus âgés. Les résultats montrent que

- le taux de réponse atteint 82% dans le groupe des plus de 75 ans;
- le délai avant progression, la survie sans progression et la survie globale sont comparables dans les trois groupes (**Tableau**);
- l'incidence des effets indésirables de grades 3-4 est faible dans les trois groupes, même si elle est plus élevée chez les patients plus âgés;
- une réduction de la dose a été plus fréquemment observée chez les plus de 75 ans (64%) qu'au sein des autres tranches d'âge (43% chez les 65-75 ans et 33% chez les moins de 65 ans).

Les auteurs en concluent que le lénalidomide 25mg est adéquat, en termes d'efficacité et de tolérance, chez les sujets âgés ayant une fonction rénale normale, le suivi de cette fonction rénale et des paramètres hématologiques permettant, au besoin, un ajustement de la dose.

Le schéma len-dex à dose faible peut constituer une option valide chez les sujets âgés et/ou ayant une insuffisance rénale ou une thrombocytopénie

Les patients plus âgés ou à risque de myélosuppression étant plus susceptibles de présenter des effets indésirables, l'étude de phase II REV-Lite a évalué l'effet du schéma lénalidomide-dexaméthasone à dose réduite (lénalidomide 15mg + dexaméthasone 20mg: schéma rd) chez des patients soit âgés de plus de 60 ans, soit âgés de moins de 60 ans mais présentant soit un taux de plaquettes inférieur à $75 \times 10^9/l$ soit un taux de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 60ml/min. Ses résultats intermédiaires suggèrent que ce schéma présente une efficacité similaire au schéma lénalidomide 25mg + dexaméthasone 40mg (schéma RD) mais est mieux toléré chez les malades à risque élevé de toxicité médullaire.

MD Quach et al. ont comparé ces résultats intermédiaires avec ceux observés chez des patients des études MM-009 et MM-010 qui répondaient aux critères d'inclusion de l'étude REV-Lite et étaient traités par lénalidomide 25mg et dexaméthasone 40mg (10).

Les résultats montrent des taux de réponse, des durées moyennes de survie sans progression et des délais avant progression similaires

dans les groupes rd et RD. La médiane de survie globale est cependant significativement plus élevée dans le groupe RD (34,8 mois versus 30,6 mois; $p = 0,02$). L'incidence des effets indésirables de grades 3-4 est plus basse dans le groupe rd et les réductions de doses plus fréquentes dans le groupe RD.

Le traitement à dose complète étant associé à un bénéfice en survie, une analyse du ratio bénéfice/risque demeure donc indiquée avant d'opter pour des doses réduites. Les patients à risque standard devraient logiquement recevoir la dose recommandée de 25mg.

L'EHA 2012 fut aussi l'occasion de faire le point sur la sécurité d'emploi du lénalidomide dans l'indication RRMM.

L'étude EU PASS (*European Post-Approval Safety Study*) a porté sur des patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement. Ces patients, provenant de 265 institutions réparties dans 17 pays européens, entraient dans la cohorte lénalidomide s'ils étaient traités par len-dex ou dans une cohorte appelée «*background cohort*» s'ils recevaient un autre traitement. Dans les données actualisées présentées à l'EHA (11), une neutropénie de grades 3-4 est rapportée dans, respectivement, 19%, 7% et 13% pour le lénalidomide, le bortézomib et le thalidomide. Pour la thrombocytopénie, les taux sont de 16%, 14% et 9%. Une neuropathie périphérique est survenue chez 27% des sujets traités par bortézomib, chez 7% des malades traités par lénalidomide et chez 15% des patients traités par thalidomide. Le taux d'événements thrombo-emboliques veineux est de 2% pour le lénalidomide et nul pour les deux autres agents. Les taux d'abandons de traitement ont été de respectivement 63%, 79% et 78% pour le lénalidomide, le bortézomib et le thalidomide.

L'incidence des seconds cancers primitifs chez des patients RRMM est identique pour les trois traitements et inférieure ou égale à 1%.

Références

1. Ludwig H et al. The Oncologist 2012;17:592-606.
2. Ludwig H et al. The Oncologist 2011;16:388-403.
3. Madan SH et al. Blood 2011;118:1763-5.
4. Petrucci T et al. Haematologica 2010; 95(2): abstract 0377 et poster.
5. Wang M et al. Blood 2008;112:4445-51.
6. Dimopoulos M et al. Leukemia 2009;23:2147-52.
7. Mateos MV et al. J Clin Oncol 2010;28:2259-66.
8. Stadtmauer EA et al. Eur J Haematol 2009;82:426-32.
9. Chanan-Khan A et al. Congrès annuel de l'EHA 2012, abstract 0853 et poster.
10. Quach MD et al. Congrès annuel de l'EHA 2012, abstract 854.
11. Masini L et al. EHA 2012, abstract 831 et poster.

STRONG RESPONSE, SUSTAINED CONTROL

INFORMATIONS ESSENTIELLES DENOMINATION DU MEDICAMENT Revlimid 5 mg gélules Revlimid 10 mg gélules Revlimid 15 mg gélules Revlimid 25 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** <Gélules de 5 mg> Chaque gélule contient 5 mg de lenalidomide. <Gélules de 10 mg> Chaque gélule contient 10 mg de lenalidomide. <Gélules de 15 mg> Chaque gélule contient 15 mg de lenalidomide. <Gélules de 25 mg> Chaque gélule contient 25 mg de lenalidomide. **Excipients à effet notoire:** <Gélules de 5 mg> Chaque gélule contient 147 mg de lactose anhydre. <Gélules de 10 mg> Chaque gélule contient 294 mg de lactose anhydre. <Gélules de 15 mg> Chaque gélule contient 441 mg de lactose anhydre. <Gélules de 25 mg> Chaque gélule contient 728 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. <Gélules de 5 mg> Gélules blanches portant l'inscription « REV 5 mg ». <Gélules de 10 mg> Gélules bleu-vert/jaune pâle portant l'inscription « REV 10 mg ». <Gélules de 15 mg> Gélules bleu pâle/blanches portant l'inscription « REV 15 mg ». <Gélules de 25 mg> Gélules blanches portant l'inscription « REV 25 mg ». **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Revlimid est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Revlimid est indiqué chez les adultes. **Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré et suivi sous la surveillance de médecins expérimentés dans le domaine de la prise en charge du myélome multiple (MM). **Posologie recommandée** La dose initiale recommandée est de 25 mg de lenalidomide par voie orale en une prise par jour pendant les jours 1 à 21 des cycles récurrents de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg en une prise par jour par voie orale les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pour les 4 premiers cycles de traitement, puis de 40 mg en une prise par jour les jours 1 à 4, tous les 28 jours pour les cycles suivants. La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques (voir rubrique 4.4 du RCP). Les médecins prescripteurs doivent déterminer avec précaution la dose de dexaméthasone à utiliser, en tenant compte de la pathologie et du statut de la maladie du patient. Le traitement par lenalidomide ne doit pas être initié si la numération des polynucléaires neutrophiles (NPN) est $< 1.0 \times 10^9/l$ et/ou si la numération plaquettaire est $< 75 \times 10^9/l$ ou, selon le niveau d'infiltration des plasmocytomes dans la moelle osseuse, si la numération plaquettaire est $< 30 \times 10^9/l$. **Ajustements de la posologie recommandés en cours de traitement et de reprise du traitement** Il est recommandé d'ajuster la posologie, comme indiqué ci-dessous, pour prendre en charge les neutropénies ou thrombopénies de grade 3 ou 4, ou autres effets toxiques de grade 3 ou 4 jugés en rapport avec le lenalidomide. • **Paliers de réduction de la posologie:** Dose initiale : 25 mg Dose 1 : 15 mg Dose 2 : 10 mg Dose 3 : 5 mg • **Numération plaquettaire** Thrombopénie : Première chute à $< 30 \times 10^9/l$ - Action recommandée : Interrompre le traitement par lenalidomide - Retour à $\geq 30 \times 10^9/l$ - Action recommandée : Reprendre lenalidomide à la dose immédiatement inférieure (dose 2 ou 3) en une prise par jour. Ne pas descendre en dessous de 5 mg en une prise par jour. • **Numération des polynucléaires neutrophiles (NPN)** Neutropénie : Première chute à $< 0.5 \times 10^9/l$ - Action recommandée : Interrompre le traitement par lenalidomide - Retour à $\geq 0.5 \times 10^9/l$, la neutropénie étant la seule toxicité observée - Action recommandée : Reprendre lenalidomide à la dose initiale en une prise par jour - Retour à $\geq 0.5 \times 10^9/l$, en cas de toxicités hématologiques dépendantes de la dose autres que la neutropénie - Action recommandée : Reprendre lenalidomide à la dose 1 en une prise par jour - Toute nouvelle chute à $< 0.5 \times 10^9/l$ - Action recommandée : Interrompre le traitement par lenalidomide - Retour à $\geq 0.5 \times 10^9/l$, la neutropénie étant la seule toxicité observée - Action recommandée : Reprendre lenalidomide à la dose initiale en une prise par jour - Retour à $\geq 0.5 \times 10^9/l$, en cas de toxicités hématologiques dépendantes de la dose autres que la neutropénie - Action recommandée : Reprendre lenalidomide à la dose 1 en une prise par jour. Ne pas descendre en dessous de 5 mg en une prise par jour. En cas de neutropénie, le médecin devra envisager l'utilisation de facteurs de croissance pour la prise en charge du patient. **Populations particulières Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Revlimid chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Population âgée** Les effets de l'âge sur les caractéristiques pharmacocinétiques du lenalidomide n'ont pas été étudiés. Lors des études cliniques, le lenalidomide a été administré à des patients atteints de myélomes multiples d'un âge allant jusqu'à 86 ans (voir rubrique 5.1 du RCP). Le pourcentage de patients âgés de 65 ans ou plus était sensiblement similaire dans les groupes lenalidomide/dexaméthasone et placebo/dexaméthasone. Aucune différence n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité, mais on ne peut exclure une plus grande prédisposition des sujets âgés. Une diminution de la fonction rénale étant plus fréquente chez les patients âgés, le choix de la posologie devra être fait avec précaution chez ces patients et il est recommandé de surveiller leur fonction rénale. **Patients présentant une insuffisance rénale** Le lenalidomide est essentiellement excrété par les reins. Le choix de la posologie devra donc être fait avec précaution et il est recommandé que la fonction rénale soit surveillée. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Les ajustements de posologie suivants sont recommandés en début de traitement en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou en cas d'insuffisance rénale terminale. **Fonction rénale (ClCr) :** Insuffisance rénale modérée ($30 \leq ClCr < 50$ ml/min) Ajustement de la posologie : 10 mg en une prise par jour* **Fonction rénale (ClCr) :** Insuffisance rénale sévère ($ClCr < 30$ ml/min, nécessitant pas de dialyse) Ajustement de la posologie : 15 mg un jour sur deux** **Fonction rénale (ClCr) :** Insuffisance rénale terminale (RT) ($ClCr < 30$ ml/min, nécessitant une dialyse) Ajustement de la posologie : 5 mg en une prise par jour. Les jours de dialyse, la dose doit être administrée après la dialyse. * La dose pourra être augmentée à 15 mg en une prise par jour au bout de 2 cycles si le patient ne tolère pas au traitement et s'il le tolère. ** La dose pourra être augmentée à 10 mg en une prise par jour si le patient tolère le traitement. Après l'instauration du traitement par le lenalidomide, toute modification ultérieure de la dose de lenalidomide chez les patients insuffisants rénaux doit reposer sur la tolérance au traitement de chaque individu, telle que décrite ci-dessus. **Patients présentant une insuffisance hépatique** L'utilisation du lenalidomide chez l'insuffisant hépatique n'a pas fait l'objet d'études formelles et aucune adaptation de la posologie particulière ne peut être recommandée. **Mode d'administration** Les gélules de Revlimid doivent être prises chaque jour environ à la même heure. Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni cassées, ni mâchées. Elles doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas. Si une prise a été oubliée depuis moins de 12 heures, le patient peut prendre la dose manquante. Au-delà de 12 heures après un oubli, la dose manquante ne doit pas être rattrapée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain. **Contre-indications** Femmes enceintes. Femmes susceptibles de procréer, à moins que toutes les conditions requises par le programme de prévention de la grossesse soient remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6 du RCP). Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables** Résus du profil de sécurité Lors de deux essais de phase III contrôlés par placebo, 353 patients atteints de myélomes multiples ont été traités par l'association lenalidomide/dexaméthasone tandis que 351 ont reçu l'association placebo/dexaméthasone. Les effets indésirables les plus graves ont été : les accidents thrombo-emboliques veineux (thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires) (voir rubrique 4.4 du RCP) les neutropénies de grade 4 (voir rubrique 4.4 du RCP) Dans les essais cliniques combinés menés dans le myélome multiple (MM-009 et MM-010), les effets indésirables les plus fréquents observés avec le lenalidomide ont été : fatigue (43.9 %), neutropénie (42.2 %), constipation (40.5 %), diarrhée (38.5 %), crampes musculaires (33.4 %), anémie (31.4 %), thrombopénie (21.5 %) et éruptions cutanées (21.2 %). **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu l'association lenalidomide/dexaméthasone sont présentés ci-dessous, classés par systèmes d'organes et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le tableau suivant résume des données collectées lors des études pivots. Les données n'ont pas été corrigées en fonction de la durée plus longue de traitement dans le groupe lenalidomide/dexaméthasone comparé au groupe placebo/dexaméthasone dans les études pivots (voir rubrique 5.1 du RCP). **Effets indésirables rapportés lors des études cliniques et notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance chez les patients atteints de myélome multiple et traités par lenalidomide** Classe de système/organe / Terme préféré : **Infections et infestations** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures Fréquent Septémie, infections bactériennes, virales et fongiques (y compris infections opportunistes), sinusite Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Pneumonie, infections bactériennes, virales et fongiques (y compris infections opportunistes) Classe de système/organe / Terme préféré : **Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incluant kystes et polypes)** Effets indésirables tous grades / fréquence : Peu fréquent Epithélioma basocellulaire Epithélioma spinocellulaire** Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Rare Syndrome de lyse tumorale Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections hémorragiques et du système lymphatique** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Thrombopénie*, neutropénies*, leucopénies* Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Pancytopenie Peu fréquent Hémoïse, anémie hémolytique auto-immune, anémie hémolytique Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Très fréquent Thrombopénie*, neutropénies*, leucopénies* Fréquent Neutropénie fébrile, anémie Peu fréquent Hypercoagulation, coagulopathie Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections du système immunitaire** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Hypersensibilité* Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections endocriniennes** Effets indésirables tous grades / fréquence : Fréquent Hypothyroïdie Classe de système/organe / Terme préféré : **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Hypokaliémie, anorexie Fréquent Hypoagnésémie, hypocalcémie, déshydratation Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections psychiatriques** Effets indésirables tous grades / fréquence : Peu fréquent Perte de libido Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Dépression Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections du système nerveux** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Neuropathies périphériques (à l'exclusion de la neuropathie motrice), vertiges, tremblements, dysgueusie, céphalées Fréquent Ataxie, troubles de l'équilibre Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Accident vasculaire cérébral, vertiges, syncope Peu fréquent Hémorragie intracranienne**, accident ischémique transitoire, ischémie cérébrale Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections oculaires** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Vision trouble Fréquent Diminution de l'acuité visuelle, cataracte Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Cataracte Peu fréquent Cécité Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Effets indésirables tous grades / fréquence : Fréquent Surdité (y compris hypo-acousie), acouphènes Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections cardiaques** Effets indésirables tous grades / fréquence : Fréquent Fibrillation auriculaire, bradycardie Peu fréquent Arythmie, allongement de l'intervalle QT, flutter auriculaire, extrasystoles ventriculaires Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Infarctus du myocarde**, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, tachycardie Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections vasculaires** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Événements thrombo-emboliques veineux, essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire* Fréquent Hypotension, hypertension, échy-moses** Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Très fréquent Événements thrombo-emboliques veineux, essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire* Peu fréquent Ischémie, ischémie périphérique, thrombose du sinus veineux intracranien Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Dyspnée, rhinopharyngite, pharyngite, bronchite, épistaxis* Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Détresse respiratoire Fréquence indéterminée Pneumopathie interstitielle* Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections gastro-intestinales** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Constipation, diarrhée, nausées, vomissements Fréquent Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale, hémorragie hémorroïdaire, ulcère gastro-duodénal hémorragique et saignement gingival**), douleur abdominale, sécheresse de la bouche, stomatite, dysphagie Peu fréquent Colite, inflammation du caecum Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Diarrhée, constipation, nausées Fréquence indéterminée Pancréatite** Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections hépatobiliaires** Effets indésirables tous grades / fréquence : Fréquent Perturbation du bilan hépatique Effets indésirables tous grades / fréquence : Fréquent Perturbation du bilan hépatique Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Eruptions cutanées Fréquent Urticaire, hyperhidrose, dessèchement cutané, prurit, hyperpigmentation de la peau, eczéma Peu fréquent Anomalie de la coloration cutanée, réaction de photosensibilité Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Eruptions cutanées Peu fréquent Œdème de Quincke* Rare Syndrome de Stevens-Johnson** Syndrome de Lyell** Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Spasmes musculaires, douleur osseuse, douleur et gêne musculo-squelettique et systémique Fréquent Gonflement articulaire Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Faiblesse musculaire, douleur osseuse Peu fréquent Gonflement articulaire Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections du rein et des voies urinaires** Effets indésirables tous grades / fréquence : Fréquent Hématurie*, rétention urinaire, incontinence urinaire Peu fréquent Syndrome de Fanconi acquis Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Insuffisance rénale Peu fréquent Nécrose tubulaire rénale Classe de système/organe / Terme préféré : **Affections des organes de reproduction et du sein** Effets indésirables tous grades / fréquence : Fréquent Dysfonctionnement érectile Classe de système/organe / Terme préféré : **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Effets indésirables tous grades / fréquence : Très fréquent Fatigue, œdème (y compris œdème périphérique), pyrexie, syndrome pseudo-grippal (y compris pyrexie, myalgie, douleur musculo-squelettique, céphalées et raideurs) Fréquent Douleur thoracique, léthargie Effets indésirables de grade 3-4 / fréquence : Fréquent Fatigue Classe de système/organe / Terme préféré : **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Effets indésirables tous grades / fréquence : Fréquent Contusion** Voir rubrique 4.8 du RCP Description de certains effets indésirables 1 Notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance Description de certains effets indésirables 2 Tératogénicité Le lenalidomide est structuellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement fatales chez l'enfant à naître. Le lenalidomide induit chez les singes des malformations similaires à celles décrites avec le thalidomide (voir rubriques 4.6 et 5.3 du RCP). Si le lenalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène du lenalidomide est attendu chez l'être humain. **Neurotoxicité et thromboticité** L'association du lenalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple est associée à une fréquence accrue de neutropénies de grade 4 (5.1 % des patients traités par lenalidomide/dexaméthasone contre 0.6 % des patients traités par placebo/dexaméthasone). Des épisodes neutropéniques fébriles de grade 4 ont plus rarement été observés (0.6 % des patients traités par lenalidomide/dexaméthasone contre 0.0 % des patients traités par placebo/dexaméthasone). L'association du lenalidomide et de la dexaméthasone chez les patients atteints de myélomes multiples est associée à une incidence accrue des thrombopénies de grade 3 et de grade 4 (respectivement 9.9 % et 1.4 % chez les patients traités par lenalidomide/dexaméthasone contre 2.3 % et 0.0 % chez les patients traités par placebo/dexaméthasone). **Thrombo-embolie veineuse** L'association du lenalidomide et de la dexaméthasone est associée à un risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) chez les patients atteints de myélome multiple (voir rubrique 4.5 du RCP). L'administration concomitante d'erythropoïétine ou des antécédents de TVP peuvent également augmenter les risques de thrombose veineuse chez ces patients. **Infarctus du myocarde** Des cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez les patients recevant du lenalidomide, notamment chez ceux qui présentent des facteurs de risque connus. **Troubles hémorragiques** Les troubles hémorragiques sont liés dans plusieurs catégories de classes d'organe : affections du sang et du système lymphatique ; affections du système nerveux (hémorragie intracranienne) affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (épistaxis), affections gastro-intestinales (saignement gingival, hémorragie hémorroïdaire, rectorragie) ; affections du rein et des voies urinaires (hématurie) ; lésions, intoxications et complications liées aux procédures (contusion) ; et affections vasculaires (echymoses). **Réactions allergiques** Des cas de réaction allergique/réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Une réaction croisée possible entre le lenalidomide et le thalidomide a été rapportée dans la littérature. **Réactions cutanées sévères** Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de syndrome de Lyell ont été rapportés. Les patients ayant des antécédents d'éruption sévère associée au traitement par le thalidomide ne doivent pas recevoir le lenalidomide. **Cancers secondaires au traitement** Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'un myélome, traités antérieurement par l'association lenalidomide/dexaméthasone, comparés aux témoins, les cas consistant principalement en épithélioma basocellulaire ou spinocellulaire. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Celgene Europe Limited 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DY Royaume-Uni **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** « Revlimid 5mg » EU/1/07/391/001 « Revlimid 10mg » EU/1/07/391/002 « Revlimid 15mg » EU/1/07/391/003 « Revlimid 25mg » EU/1/07/391/004 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 13/04/2012 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>.

17^E CONGRÈS DE L'EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION, AMSTERDAM, 14-17 JUIN 2012

European Hematology Association: session présidentielle

Alex Van Nieuwenhove

Keywords: AMLI-ETO – Fanconi syndrome – multiple myeloma – nanobody – T-cell acute lymphoblastic leukemia – T cell synapse – whole exome sequencing

Cette année, le congrès annuel de l'*European Hematology Association* s'est tenu à Amsterdam du 14 au 17 juin. Au cours de la session présidentielle, des résultats significatifs en recherche préclinique ou fondamentale ont été dévoilés. Sur les six études présentées, deux avaient été réalisées par des équipes de chercheurs belges. Voici un résumé de cette session.

Mutation ribosomale en cas de leucémie aiguë à cellules T

Kim De Keersmaecker (*Vlaams Instituut voor Biotechnologie* et KU Leuven) a réussi à démontrer, par séquençage de l'exome, la présence de mutations ribosomales en cas de leucémie aiguë à cellules T.

La leucémie aiguë à cellules T est une maladie génétiquement hétérogène causée par une accumulation de multiples anomalies génétiques acquises. Chez plus de 60% des patients souffrant de cette maladie, on constate une hyperactivité de la voie de signalisation NOTCH1. La plupart des patients présentent également une inactivation de l'expression de p15/p16, deux gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire. À l'heure actuelle, on ne sait pas encore combien de mutations les cellules T doivent accumuler avant que ne se déclenche l'apparition d'une leucémie à cellules T. C'est ce qui a poussé Kim De Keersmaecker à réaliser un séquençage de l'exome chez 67 patients atteints de leucémie aiguë à cellules T, dont 30 enfants et 37 adultes (1). Chez 39 d'entre eux, les données du diagnostic et de la rémission ont pu être suivies. Dans ce groupe, 3.058 mutations somatiques, SNV (*single nucleotide variants*) et indels (insertions ou délétions) confondus, ont été observées. 569 d'entre elles, décelées dans 508 gènes différents, ont provoqué une modification de la structure protéique. Le nombre de

mutations présentes était significativement plus élevé chez les adultes (21,0 en moyenne) que chez les enfants (8,2 en moyenne).

Sur les 508 gènes mutés, les chercheurs en ont sélectionné 15 qui avaient été décelés plus d'une fois et étaient plus fréquents que les mutations de base. Huit des 15 gènes mutés avaient déjà été observés en cas de leucémie à cellules T, 7 nouveaux gènes ont donc été découverts.

L'un de ces gènes est CNOT3, dans lequel un point de mutation critique a été décelé au niveau de l'exon 5. Cette mutation a également pu être identifiée dans une autre cohorte indépendante de 151 patients atteints de leucémie aiguë à cellules T, avec une fréquence nettement plus élevée chez les adultes (12,2%) que chez les enfants (2,6%). Le gène CNOT3 fait partie du complexe CCR4-NOT, lequel remplit une fonction régulatrice dans le processus de transcription de l'ARNm, tant au niveau de l'initiation que de l'élongation, de la dégradation et de l'exportation de l'ARNm (2). D'autres recherches menées par Kim De Keersmaecker sur des cellules sensibilisées chez la drosophile ont révélé que la perte du gène NOT3 entraînait la formation de tumeurs.

Deux autres mutations, parmi les nouvelles mutations découvertes, à savoir au niveau des gènes RPL5 et RPL10, se trouvent sur le chromosome X et codent pour une partie d'une sous-unité du ribosome. La présence de ces mutations a aussi pu être confirmée dans une autre cohorte indépendante, où des mutations de RPL10 et de RPL5 ont été décelées chez respectivement 7,9 et 4,0% des patients. Les mutations de RPL10

étaient plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes (resp. 14,3 et 1,4%; $p = 0,005$), ce qui n'était pas le cas pour celles de RPL5 (resp. 3,9 et 4,1%). Une mutation constatée au niveau du gène RPL10 était associée à une anomalie ribosomale dans des levures.

Kim De Keersmaecker conclut que CNOT3 est un nouveau gène suppresseur de tumeur, qui présente une mutation chez 12% des adultes. Le ribosome présente, quant à lui, une mutation chez 18% des enfants souffrant d'une leucémie aiguë à cellules T. Reste maintenant à savoir quel est le rôle joué par ce type de mutation, affectant la synthèse des protéines, dans le développement de la leucémie.

Synapse immunologique entre lymphocyte T et lymphocyte B dans les cancers hématologiques

Alan Ramsay (Londres) a constaté que le lénalidomide peut aider à prévenir les déficits immunitaires des lymphocytes T en cas de leucémie lymphoïde chronique (3).

Les études sur l'expression génique des lymphocytes T en cas de leucémie lymphoïde chronique ont mis au jour de sévères dérèglements de nombreuses voies de signalisation, notamment celles du cytosquelette d'actine (4). Pour la communication avec les cellules présentatrices d'antigènes, des synapses immunologiques fonctionnelles avec le récepteur des lymphocytes T sont nécessaires. L'assemblage de complexes de signalisation qui s'ensuit, entre le récepteur des lymphocytes T et le cytosquelette du lymphocyte T, dépend de l'actine F polymérisée (5). Un contact direct avec des cellules tumorales, tant *ex vivo* qu'*in vitro*, induit des déficits moléculaires et fonctionnels dans le lymphocyte T qui perturbent la formation d'une synapse immunologique entre le récepteur des lymphocytes T et une cellule présentatrice d'antigène (6).

Ce mécanisme est peut-être en partie responsable de l'échec des tentatives antérieures d'utiliser l'immunothérapie comme traitement.

Les résultats présentés aujourd'hui ont trait à des recherches sur les molécules tumorales à l'origine du dysfonctionnement des lymphocytes T. Celles-ci ont été décelées en introduisant, par transfection, des siRNA (*small interfering RNA* – petits ARN interférents) pour des molécules immunosuppressives dans des cellules tumorales, puis en mettant ces dernières en culture avec des lymphocytes T sains. Les lymphocytes T ont ensuite été mis en contact avec des lymphocytes B remplissant la fonction de cellules présentatrices d'antigène, après quoi la polymérisation de l'actine a été mesurée dans ce conjugué.

Ces mesures ont révélé que le *knock-down* (inhibition) par

siRNA de trois ligands (CD200, CD274 et CD276) et d'un membre de la superfamille des récepteurs au TNF (CD270) conduisait à une augmentation de la fonction synaptique des lymphocytes T. Chez des patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique, la neutralisation de ces ligands par des anticorps monoclonaux s'est également traduite par une plus forte activité synaptique des lymphocytes T. Les recherches ont par ailleurs montré qu'en cas de leucémie lymphatique chronique, une expression accrue de CD200, CD274 et CD279 dans les cellules des ganglions lymphatiques était associée à un mauvais pronostic.

D'après Alan Ramsay, une diminution de l'activité de la synapse des lymphocytes T est également souvent observée comme mécanisme d'évasion immunitaire en cas d'affections hématologiques telles que le lymphome et le myélome multiple. Dans tous ces types de cancer, le lénalidomide est capable de bloquer le dysfonctionnement de la synapse des lymphocytes T induit par la tumeur, ce qui constitue une nouvelle découverte concernant le mécanisme de fonctionnement de ce médicament. Entre-temps, dans un essai clinique sur la leucémie lymphoïde chronique, il a été démontré *in vivo* que le lénalidomide régule à la baisse les molécules inhibitrices dans les cellules tumorales et renforce l'activité synaptique, ainsi que l'activité cytolytique des lymphocytes T (7).

Alan Ramsay conclut que la possibilité que le lénalidomide puisse stimuler l'activité synaptique des lymphocytes T dirigée contre la tumeur et inhiber l'immunoséquence de cette dernière offre des perspectives intéressantes en matière d'immunothérapie.

Rôle clé de GFI1 dans la leucémie induite par AML1-ETO

Bert van der Reijden (Nimègue) a constaté que GFI1 (*growth factor independence 1*) est essentiel au développement de la leucémie aiguë myéloïde avec translocation t(8;21).

Dans environ 10% des cas de leucémie aiguë myéloïde, une translocation t(8;21) entraîne l'apparition d'une protéine de fusion appelée AML1-ETO et une expression de la protéine ETO nettement plus forte qu'en temps normal. Cette protéine de fusion AML1-ETO est une oncoprotéine à l'origine de la dérégulation de l'expression génique qui provoque la leucémie. La protéine de fusion AML1-ETO peut alors se lier à l'oncoprotéine GFI1, un facteur de transcription de l'ADN qui inhibe l'expression génique. GFI1 joue un rôle dans l'hématopoïèse et est, par conséquent, impliqué dans l'apparition de nombreux

types de cellules sanguines. Elle est également l'un des oncogènes les plus fréquemment activés dans les modèles rétroviraux murins pour la leucémie et le lymphome. Lorsque la protéine GFII se lie à un répresseur, son effet inhibiteur disparaît. Il en va de même après l'expression d'AML1-ETO (8). Il convient de noter qu'il existe une autorégulation négative de la protéine GFII, dans la mesure où celle-ci inhibe l'activité du gène GFII.

L'équipe de recherche de Bert van der Reijden est cette fois parvenue à démontrer qu'AML1-ETO se lie au promoteur du gène GFII dans les cellules tumorales chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde, comme c'est également le cas dans les lignées cellulaires SKNO1 (9). A la suite de la liaison d'AML1-ETO à la protéine GFII, la fonction de cette dernière disparaît et l'expression du gène GFII risque de se renforcer. Ce phénomène a pu être prouvé en utilisant une base de données publique sur l'expression génique.

En outre, il semble que GFII soit essentielle à la survie des cellules positives pour AML1-ETO. Le silençage (*silencing*) lentiviral de GFII dans les lignées SKNO1 susmentionnées a conduit à l'arrêt de la différenciation, ainsi qu'à l'apoptose des cellules positives pour AML1-ETO.

Enfin, les chercheurs ont également examiné *in vivo* si GFII jouait un rôle dans la leucémie induite par AML1-ETO. Pour ce faire, ils ont utilisé des souris «*knock-in*» AML1-ETO, chez lesquelles la protéine AML1-ETO peut être activée de manière conditionnelle. Ces souris développent dès lors une leucémie aiguë myéloïde ou des lymphomes. La comparaison des souris GFII^{+/+} et GFII^{-/-} a révélé qu'aucune des souris GFII^{-/-} n'avait développé de malignités, alors que pratiquement toutes les souris GFII^{+/+} avaient développé une leucémie aiguë myéloïde ou des lymphomes.

Bert van der Reijden a clôturé son exposé en disant espérer que l'inhibition de GFII puisse avoir une utilité clinique dans le cadre de la leucémie induite par AML1-ETO.

Pathogénie de l'insuffisance médullaire dans la maladie de Fanconi

Raphaël Ceccaldi (Paris) a présenté un mécanisme qui expliquerait l'insuffisance médullaire observée dans la maladie de Fanconi, à savoir une surexpression des gènes codant pour les protéines p53 et p21 (10).

La maladie de Fanconi est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive. Elle s'accompagne d'anomalies congénitales telles qu'une petite taille, des traits de visage spécifiques, des malformations des pouces et des taches café-au-

lait. Pendant l'enfance, les patients développent progressivement une insuffisance médullaire. Chez les adolescents et les jeunes adultes, la maladie est susceptible de connaître une évolution clonale en syndrome myélodysplasique et en leucémie aiguë myéloïde.

Jusqu'à présent, 15 gènes impliqués dans la maladie ont pu être identifiés. Tous interfèrent avec la voie de signalisation FANC/BRCA.

Les recherches sur la cause de l'insuffisance médullaire observée dans le cadre de la maladie de Fanconi sont compliquées par le déficit en cellules hématopoïétiques occasionné par cette affection. En outre, les souris «*knock-out*» Fanc^{-/-} ne développent pas spontanément une insuffisance médullaire. L'étude à ce sujet menée par le groupe de Raphaël Ceccaldi auprès de 91 patients atteints de la maladie a révélé que les taux de cellules CD34⁺ et de CFU dans la moelle osseuse sont déjà faibles au début de la vie et qu'ils continuent de baisser au fil du temps.

Dans les cellules Fanconi, le blocage du cycle cellulaire à la fin de la phase G0/G1 par une brève exposition à de la mitomycine C était associé à une induction de l'expression des protéines p53 et p21, ainsi qu'à l'extinction de la phase S du cycle cellulaire. Pour examiner les conséquences de l'induction de p53, les chercheurs ont procédé à un silençage de p53 par interférence par ARN avec des ARNsh (*short hairpin RNA*), qui s'est traduit par une augmentation de la croissance cellulaire et la disparition de l'extinction de la phase S.

Sur la base de ces observations, les chercheurs ont émis l'hypothèse suivante: dans les cellules Fanconi, d'une part, la réparation de l'ADN après les dommages subis et le stress cellulaire est compliquée et, d'autre part, l'induction de p53/p21 bloque le cycle cellulaire et déclenche l'apoptose, éliminant ainsi les cellules hématopoïétiques.

Il est effectivement apparu que le silençage de p53/p21 dans la moelle osseuse des patients Fanconi rétablit les capacités des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques. Ce phénomène a été étudié de manière plus approfondie dans un nouveau modèle murin expérimental, sur des souris immunodéficientes ayant reçu du sang ombilical humain normal. La maladie de Fanconi a été induite par silençage ARNsh de FANCD2. Si, en plus de cela, un silençage de p53 était également appliqué, les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques étaient préservées.

Ces observations ont été confirmées par le fait que le cycle cellulaire des cellules souches et progénitrices hématopoï-

tiques primaires s'est interrompu pendant la phase G0/G1 chez des patients atteints de la maladie de Fanconi et que ceux-ci présentaient cette surexpression de p53/p21 (11). Il semble par ailleurs que ce mécanisme puisse également être responsable de l'anémie observée dans d'autres syndromes caractérisés par une insuffisance médullaire constitutionnelle, comme l'anémie de Blackfan-Diamond et la dyskératose congénitale.

Raphaël Ceccaldi conclut que la réponse «physiologique» au stress cellulaire et l'accumulation de dommages à l'ADN jouent un rôle central dans l'élimination progressive des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques dans la maladie de Fanconi.

tients souffrant de myélome multiple, lesquelles ont été comparées sur la base de l'ADN somatique. Chez 13 patients, plusieurs échantillons de moelle osseuse ont pu être prélevés.

En moyenne, 58 substitutions validées ont été constatées, avec une variabilité importante. Les transitions de nucléotides étaient plus nombreuses que les transversions. Le nombre de gènes avec des variantes non synonymes s'élevait à 2.462. Les gènes présentant ce type de mutations les plus fréquemment observés étaient les gènes KRAS, BRAF, NRAS, RYR2, FSIP2 et TP53. Cependant, seuls 20% de ces substitutions somatiques confirmées ont été identifiées à plusieurs reprises dans le groupe étudié. D'après Niccolo Bolli, cela montre à quel point le myélome multiple est une maladie hétérogène sur le plan



Architecture clonale en cas de myélome multiple

Le séquençage du génome complet de cellules médullaires en cas de myélome multiple montre que cette maladie est extrêmement hétérogène en termes de biologie moléculaire. Outre les cellules de myélome qui prolifèrent de manière clonale, il existe toujours de petites populations de cellules présentant des mutations sous-clonales.

Dans son étude, Niccolo Bolli (Cambridge) a utilisé le séquençage complet de l'exome pour effectuer des recherches génétiques sur le myélome multiple (12). De cette manière, il avait pour but de se faire une meilleure idée des éventuels nouveaux gènes jouant un rôle dans la pathogenèse et la progression de la maladie, de la structure sous-clonale de la population tumorale et de l'évolution clonale lors de la progression de la maladie. Ces recherches ont été réalisées sur des cellules de moelle osseuse purifiées (extraction de CD138) de 67 pa-

moléculaire. Dans 45% des cas, des mutations du gène KRAS, NRAS ou BRAF ont toutefois pu être décelées, pour un total de 33 variantes. Par ailleurs, seules 3 des 9 mutations de BRAF décelées étaient des mutations V600E, ce qui constitue une cible thérapeutique potentielle. Souvent, des mutations de KRAS et de BRAF étaient présentes simultanément.

L'architecture clonale a ensuite été étudiée de manière plus approfondie, en calculant le pourcentage de chaque mutation, après correction pour les nombres de copies et les fractions de cellules aberrantes. Des mutations sous-clonales, présentes dans seulement une minorité des cellules, ont ainsi pu être constatées. Leur présence a été observée dans chacun des échantillons étudiés.

L'évolution dans le temps de ces mutations sous-clonales a également pu faire l'objet d'un suivi. Ce dernier a révélé que des ramifications du clone initial peuvent se développer, par

exemple à la suite du traitement. Ce dernier peut faire apparaître de nouvelles anomalies, mais également faire disparaître des anomalies existantes d'un sous-clone. Ces ramifications peuvent être associées à un changement paradoxal des nombres de copies spécifiques d'allèles (13). Il existe en tout cas différents modèles d'évolution tumorale, qui peuvent varier d'un patient à l'autre.

Niccolo Bolli conclut que la diversité intraclonale observée du myélome multiple a des implications cliniques potentielles. Lors du diagnostic, on pourrait ainsi identifier des clones qui sont probablement résistants à un certain type de traitement. Après le traitement d'induction, on pourrait alors déterminer la réponse au traitement au niveau clonal.

L'ALX-0681 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis

Filip Callewaert (Ablynx SA, Gand) a présenté les résultats favorables en termes d'efficacité et d'innocuité du *nanobody* ALX-0681 chez des babouins souffrant de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis.

Les résultats précliniques dévoilés concernaient des recherches effectuées sur des animaux de laboratoire avec des *nanobodies* dirigés contre le facteur de von Willebrand (14). Les *nanobodies* se composent de la partie variable des anticorps constitués uniquement de chaînes lourdes, comme ceux que l'on retrouve chez les chameaux et les lamas. Le *nanobody* testé dans le cadre de l'essai de Callewaert est un médicament bivalent humanisé qui se lie spécifiquement au domaine A1 du facteur de von Willebrand et s'adapte à la demi-vie de ce dernier.

L'ALX-0681 a été testé sur trois groupes constitués chacun de quatre animaux de laboratoire, chez qui la maladie a été induite par l'administration répétée d'anticorps monoclonaux anti-ADAMTS13. Le premier groupe n'a reçu aucun traitement et a servi de groupe de contrôle. Le deuxième a reçu un traitement préventif à base d'ALX-0681 immédiatement après l'administration des anticorps monoclonaux anti-ADAMTS13. Enfin, dans le troisième, à savoir le groupe thérapeutique, le traitement par ALX-0681 a été entamé cinq jours après l'induction de la maladie par les anticorps monoclonaux anti-ADAMTS13.

Une inhibition rapide et persistante de l'activité d'ADAMTS13 par l'anticorps monoclonal a pu être observée. L'activité du facteur de von Willebrand a pu être inhibée complètement et de façon réversible par l'ALX-0681. Cela a donc permis une prévention complète ainsi qu'une inversion rapide de la throm-

bocytopénie dans les groupes prévention et traitement. L'administration d'ALX-0681 a par ailleurs permis de prévenir la nette baisse du taux d'haptoglobine, ainsi que de bloquer et d'inverser l'hémolyse intravasculaire. Le traitement a également conduit à la prévention et au blocage complet de la progression de la fragmentation des globules rouges. Enfin, il a aussi permis de prévenir et de combattre l'augmentation de la LDH à la suite de l'hémolyse et des dommages tissulaires.

L'examen post-mortem du tissu principal n'a révélé aucune trace d'hémorragie dans quelque organe que ce soit. Les clichés tomographiques pris aux jours 4, 7 et 11 n'ont montré aucun signe d'hémorragie chez les animaux étudiés.

Le traitement actif a également pu empêcher la poursuite de la progression de l'occlusion vasculaire. Les agrégats formés n'ont pas été dissous par le traitement.

Le modèle animal utilisé provoque une forme plus légère de la maladie que celle observée chez les primates de l'espèce humaine. Une étude de phase II avec ce médicament est actuellement réalisée chez des humains dans plus de 40 centres répartis dans le monde entier.

Filip Callewaert conclut que les données présentées permettent d'effectuer d'autres études sur l'inhibition du facteur de von Willebrand. Cette approche constitue en effet un nouveau concept prometteur pour le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique acquis.

Références

1. De Keersmaecker K, Kalendar Atak Z, Li N, et al. Exome sequencing identifies mutation of the ribosome in T-cell acute lymphoblastic leukemia. EHA 2012. Abstract 0567.
2. Bartlam M, Yamamoto T. The structural basis for deadenylation by the CCR4-NOT complex. *Protein Cell* 2010;1(5):443-52.
3. Ramsay G, Clear A, Fatah R, et al. Multiple inhibitory ligands induce T cell immunological synapse dysfunction in hematologic malignancy that can be blocked with lenalidomide – defining a reversible immune evasion mechanism in cancer. EHA 2012. Abstract 0568.
4. Görgün G, Holdernied TA, Zahried D, Neuberg D, Gribben JG. Chronic lymphocytic leukemia cells induce changes in gene expression of CD4 and CD8 T cells. *J Clin Invest* 2005;115(7):1797-805.
5. Dustin ML, Depoil D. New insights into the T cell synapse from single molecule techniques. *Nat Rev Immunol* 2011;11(10):672-84.
6. Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. *J Clin Invest* 2008;118(7):2427-37.
7. Ramsay AG, Clear AJ, Fatah R, Gribben JG. Multiple inhibitory ligands induce impaired T cell immunological synapse function in chronic lymphocytic leukemia that can be blocked with lenalidomide. *Blood* 2012 Apr 30 [Epub ahead of print].
8. Khandanpour C, Thiede C, Valk PJ, et al. A variant allele of Growth Factor Independence 1 (GFI1) is associated with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;115(12):2462-72.
9. van der Reijden A, Martens J, Israel J, et al. Direct regulation of the GFI1 gene by AML1-ETO contributes to leukemia development. EHA 2012. Abstract 0569.
10. Ceccaldi R, Parmar K, Mouly E, et al. Bone marrow failure in Fanconi anemia is triggered by an exacerbated p53/p21 DNA damage response that impairs hematopoietic stem and progenitor cells. EHA 2012. Abstract 0570.
11. Ceccaldi R, Parmar K, Mouly E, et al. Bone marrow failure in Fanconi anemia is triggered by an exacerbated p53/p21 DNA damage response that impairs hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Stem Cell* 2012;11(1):36-49.
12. Bolli N, Munshi N, Avet-Loiseau H, et al. Whole exome sequencing defines clonal architecture and genomic evolution in multiple myeloma. EHA 2012. Abstract 0571.
13. Van Loo P, Nordgard SH, Lingjærde OC, et al. Allele-specific copy number analysis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(39):16910-5.
14. Callewaert F, Roodt J, Ulrichs H, et al. The nanobody ALX-0681 is efficacious and safe in the prevention and treatment of the acute early episodes of acquired TTP in baboons. EHA 2012. Abstract 0572.

Reçu: 09/08/2012 – Accepté: 16/08/2012

D'après un symposium satellite organisé à l'initiative des laboratoires Celgene dans le cadre du 17^e congrès de l'European Hematology Association, Amsterdam 14-17 juin 2012 – Syndromes myélodysplasiques à plus haut risque

L'azacitidine (Vidaza®) se pose en alternative de poids à la chimiothérapie

Chez les patients traités par chimiothérapie intensive en raison d'un syndrome myélodysplasique à plus haut risque ou d'une leucémie myéloïde aiguë avec 20% à 30% de blastes, la corrélation entre rémission complète et bénéfique en survie est relativement ténue. Comparée avec les traitements conventionnels, l'azacitidine conduit à une prolongation significative de la survie, même en cas de rémission partielle ou d'amélioration hématologique. Ce bénéfice est observé même en cas de profil cytogénétique défavorable et chez les patients âgés de plus de 70 ans.



Haifa Kathrin Al-Ali (Leipzig, Allemagne): «La chimiothérapie intensive constitue indéniablement une option thérapeutique validée dans cette indication, pour peu que les patients soient capables de la tolérer.»

Les syndromes myélodysplasiques à plus haut risque et la leucémie myéloïde aiguë affectent principalement des sujets de plus de 60 ans. «La chimiothérapie inten-

sive constitue indéniablement une option thérapeutique validée dans cette indication, pour peu que les patients soient capables de la tolérer», a souligné d'emblée Haifa Kathrin Al-Ali (Leipzig, Allemagne). Qu'en attendre en termes de rémission complète et de survie?

Discordance

Une étude du M.D. Anderson Cancer Center a évalué les résultats à long terme de la chimiothérapie chez des patients dont l'âge moyen était de 63 ans et qui présentaient un syndrome myélodysplasique de stade intermédiaire 2 ou à haut risque (1). Elle montre que si le taux de rémission complète obtenu par cette option est de 55%, le taux de survie globale à 2 ans est d'environ 25% et n'est plus que de 8% à 5 ans.

La situation est plus délicate encore pour les sujets de plus de 60 ans qui ne sont pas candidats à la chimiothérapie intensive, en raison d'un âge trop avancé, de comorbidités ou d'un indice de performance insuffisant. Une revue de la littérature basée sur 36 études a comparé les traitements peu intensifs avec un traitement symptomatique optimal (*Best Supportive Care* - BSC) et montre que la survie médiane au sein de cette population est respectivement de 12 semaines pour les traitements peu intensifs et de 7,5 semaines pour le traitement symptomatique optimal (BSC) (2).

Une étude randomisée a comparé la cytarabine à faible dose avec l'hydroxyurée, toujours chez les patients de plus de 60 ans qui ne sont pas candidats à une approche intensive (3). Le taux de rémission

complète et la survie sont meilleurs avec la cytarabine à faible dose, mais le taux de survie, quand on considère l'ensemble de la population traitée de manière non intensive, est de 13% à 1 an, de 4% à 2 ans et inférieur à 1% à 3 ans.

Chez beaucoup de patients, la réponse complète qui peut être observée avec la chimiothérapie intensive ne se traduit pas par une augmentation de la survie globale.

Chez les patients traités par chimiothérapie intensive, le taux de survie globale à 2 ans est de l'ordre de 25%. A 5 ans, il n'est plus que de 8%.

Enfin, un conditionnement atténué suivi par une transplantation de cellules souches allogéniques est associé à un taux de survie de 40% à 5 ans (4). Cette option comporte néanmoins un risque non négligeable de récurrence et de réaction du greffon contre l'hôte. Elle n'est envisagée que dans des situations très spécifiques.

AZA-001

Force est donc d'admettre que les résultats de la chimiothérapie laissent à désirer et que de nouvelles avancées sont souhaitables. L'azacitidine ouvre à cet égard de nouvelles perspectives. L'étude AZA-001 l'a comparée avec les traitements conventionnels, en

l'occurrence un traitement symptomatique optimal (BSC), la cytarabine à faible dose ou la chimiothérapie intensive, chez des patients âgés ayant un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire-2 à élevé. Elle montre que cet agent hypométhylant augmente de manière hautement significative la survie globale à deux ans: 50,8% pour l'azacitidine et 26,2% pour les traitements conventionnels ($p < 0,0001$) (5).

L'azacitidine augmente la survie même en cas de profil cytogénétique défavorable.

Prédictibilité du gain en survie en cas de traitement par chimiothérapie et par azacitidine

Comme mentionné plus haut, chez les patients traités par chimiothérapie, la rémission complète n'est que très imparfaitement corrélée à la prolongation de la survie. Il n'en demeure pas moins que seuls les patients qui ont présenté une telle rémission peuvent espérer obtenir un bénéfice en survie (1, 3). La rémission complète est donc un passage obligé pour espérer obtenir une prolongation de la survie, prolongation dont la probabilité reste par ailleurs relativement faible.

Dans l'étude AZA-001, le taux de rémission complète est comparable chez les patients âgés présentant une leucémie myéloïde aiguë avec 20-30% de blastes traités par azacitidine ou de manière conventionnelle (6). Ceci montre qu'avec l'azacitidine, une rémission complète n'est pas indispensable pour observer un bénéfice en survie: ce bénéfice est obtenu non seulement en cas de rémission complète, mais également en cas de rémission partielle et d'amélioration hématologique (7).

Et le caryotype?

Un profil cytogénétique défavorable a une influence négative sur la survie des patients traités par chimiothérapie (3, 8). Par ailleurs, chez les patients traités par cytarabine à faible dose, aucune rémission complète ne survient lorsque le profil cytogénétique est défavorable (3). Aucun bénéfice en survie ne peut dès lors être espéré.

Comparée avec la cytarabine à faible dose, l'azacitidine conduit à un bénéfice en survie globale tant en cas de profil cytogénétique à haut risque qu'en cas de profil cytogénétique à faible risque (5, 9). Le bénéfice est toutefois plus important chez les patients ayant un profil cytogénétique favorable.

En cas de traitement par chimiothérapie, une rémission complète est nécessaire pour obtenir un éventuel bénéfice en survie. Avec l'azacitidine, ce bénéfice est observé également en cas de rémission partielle et d'amélioration hématologique.

Effet de l'âge

Un âge plus avancé ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation de l'azacitidine. Une sous-analyse de l'étude AZA-001 a porté sur des malades de 75 ans ou plus (10). Elle montre que le taux de survie à deux ans au sein de cette population est respectivement de 55% pour l'azacitidine et de 15% pour les traitements conventionnels ($p < 0,001$).

Par ailleurs, les 113 sujets ayant 20-30% de blastes, critère de leucémie myé-

loïde aiguë selon l'OMS, étaient âgés en moyenne de 70 ans. La sous-analyse de cette population indique que le taux de survie globale à 2 ans est de 50% pour l'azacitidine et de 16% pour les traitements conventionnels ($p = 0,001$) (6).

L'effet de l'azacitidine sur la survie est également observé au-delà de 70-75 ans.

Ce bénéfice en survie s'accompagne d'une diminution significative du taux d'infections requérant une antibiothérapie par voie intraveineuse, du taux d'hospitalisations et du nombre de jours d'hospitalisation (6). «*Tous ces aspects sont prépondérants en termes de qualité de vie*», commente HK Al-Ali.

En conclusion

Bien que la chimiothérapie standard soit associée à des taux de rémission complète chez les patients avec syndrome myélodysplasique à haut risque et leucémie myéloïde aiguë, les taux de survie à long terme restent peu élevés.

L'azacitidine améliore la survie globale dans les syndromes myélodysplasiques à haut risque et dans la leucémie myéloïde aiguë avec taux de blastes de 20-30%, indépendamment de la réponse, du profil cytogénétique et de l'âge.

Références

1. Kantarjian H et al. Cancer 2006;106:1099-109.
2. Deschler B et al. Haematologica 2006;94:1513-22.
3. Burnett AK et al. Cancer 2007;109:1114-24.
4. Al-Ali HK et al. EHA 2011, abstract 1081.
5. Fenaux P et al. Lancet Oncol 2009;10:223-32.
6. Fenaux P et al. J Clin Oncol 2010;28:562-9.
7. List A. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 7006).
8. Knipp S et al. Cancer 2007;110:345-52.
9. Fenaux P et al. Br J Haematol 2010;149:244-9.
10. Seymour JF et al. Crit Rev Oncol Hematol 2010;76:218-27.

INFORMATIONS ESSENTIELLES DENOMINATION DU MEDICAMENT Vidaza 25 mg/ml poudre pour suspension injectable
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque flacon contient 100 mg d'azacitidine. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 25 mg d'azacitidine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour suspension injectable. Poudre blanche lyophilisée. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Vidaza est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant : • un syndrome myéloдисplasique (SMD) de risque intermédiaire 2 ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS). • une leucémie myéomonocyttaire chronique (LMMC) avec 10 à 29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif. • une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20 à 30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). **Posologie et mode d'administration** Le traitement par Vidaza doit être instauré et poursuivi sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des agents chimiothérapeutiques. Les patients doivent recevoir une prémédication par anti-émétiques contre les nausées et les vomissements. **Posologie** La dose initiale recommandée pour le premier cycle de traitement, chez tous les patients, indépendamment des valeurs hématologiques de base, est de 75 mg/m² de surface corporelle, par injection sous-cutanée, quotidiennement pendant 7 jours, suivis d'une période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours). Il est recommandé d'administrer au patient un minimum de 6 cycles de traitement. Le traitement doit être poursuivi tant qu'il apporte des bénéfices au patient ou jusqu'à progression de la maladie. Le rapport réponse/toxicité hématologique et la toxicité rénale doivent être surveillés chez le patient (voir rubrique 4.4 du RCP) ; il pourra être nécessaire de différer le début du cycle suivant ou de réduire la dose comme indiqué ci-dessous. **Ajustement posologique lié à la toxicité hématologique** La toxicité hématologique se définit comme la numération sanguine la plus basse atteinte au cours d'un cycle donné (nadir) si les plaquettes $\leq 50,0 \times 10^9/l$ et/ou que la numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 1 \times 10^9/l$. La récupération correspond à une augmentation du nombre de cellules de la lignée(s) cellulaire(s) affectée(s) par la toxicité hématologique à hauteur d'au moins le nadir plus la moitié de la différence entre le nadir et la numération de base (soit : numération sanguine après récupération \geq nadir + (0,5 x [numération de base - nadir]). Chez les patients dont les valeurs hématologiques de base ne sont pas diminuées (c.-à-d. numération leucocytaire $\geq 3,0 \times 10^9/l$ et PNN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et plaquettes $\geq 75,0 \times 10^9/l$) avant initiation du traitement. Si une toxicité hématologique est observée suite au traitement par Vidaza, le cycle de traitement suivant par Vidaza doit être différé jusqu'à récupération de la numération plaquettaire et des PNN. Si la récupération est obtenue dans un délai de 14 jours, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En revanche, si la récupération ne se produit pas dans ce délai de 14 jours, la dose doit être réduite comme indiqué dans le tableau suivant. Après ces modifications posologiques, la durée du cycle sera ramenée à 28 jours.

Nadir des numérations		% dose lors du cycle suivant, si la récupération* n'est pas obtenue dans les 14 jours
PNN (x 10 ^{9/l})	Plaquettes (x 10 ^{9/l})	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Récupération = numérations \geq nadir + (0,5 x [numération de base - nadir])

Chez les patients dont les valeurs hématologiques de base sont diminuées (c.-à-d. numération leucocytaire $< 3,0 \times 10^9/l$ ou PNN $< 1,5 \times 10^9/l$ ou plaquettes $< 75,0 \times 10^9/l$) avant initiation du traitement. Si, suite au traitement par Vidaza, la réduction de la numération leucocytaire ou des PNN ou des plaquettes par rapport aux numérations antérieures au traitement est $\leq 50\%$, ou supérieure à 50% mais qu'elle s'accompagne d'une amélioration d'une lignée cellulaire, le cycle suivant ne doit pas être différé et aucun ajustement posologique n'est requis. Si la réduction de la numération leucocytaire ou des PNN ou des plaquettes est supérieure à 50% par rapport aux numérations antérieures au traitement mais ne s'accompagne de l'amélioration d'aucune lignée cellulaire, le cycle de traitement suivant par Vidaza doit être différé jusqu'à récupération de la numération plaquettaire et des PNN. Si la récupération est obtenue dans un délai de 14 jours, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En revanche, si la récupération ne se produit pas dans ce délai de 14 jours, la cellularité de la moelle osseuse doit être déterminée. Si la cellularité de la moelle osseuse est $> 50\%$, aucun ajustement posologique n'est requis. Si la cellularité de la moelle osseuse est $\leq 50\%$, le traitement doit être différé et la dose réduite comme indiqué dans le tableau suivant :

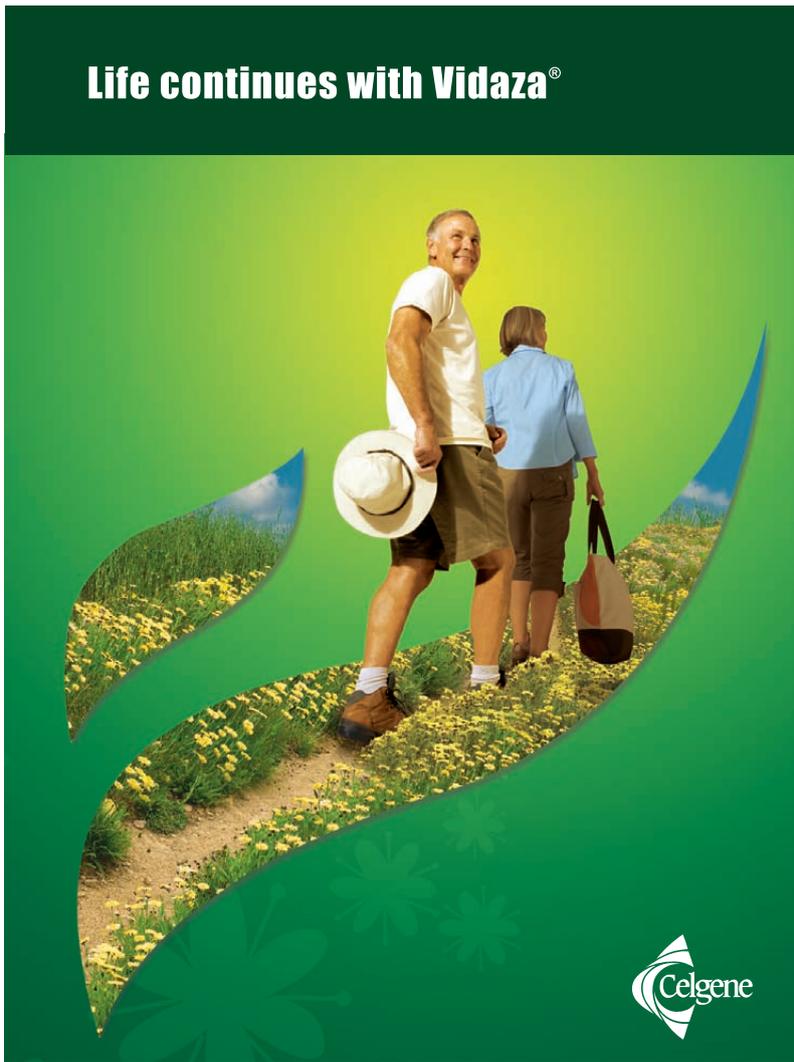
Cellularité de la moelle osseuse	% dose lors du cycle suivant si la récupération n'est pas obtenue dans les 14 jours	
	Récupération* ≤ 21 jours	Récupération* > 21 jours
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Récupération = numérations \geq nadir + (0,5 x [numération de base - nadir])

Après ces modifications posologiques, la durée du cycle sera ramenée à 28 jours. **Populations particulières** **Insuffisance rénale** : Aucune étude formelle n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. En cas d'atteinte organique sévère, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter les événements indésirables. **Aucune modification spécifique de la dose initiale n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (par exemple, niveau de base de créatinine sérique ou d'urée sanguine ≥ 2 fois la limite supérieure de la normale (LSM) ou bicarbonate sérique inférieur à 20 mmol/l) avant le début du traitement ; les ajustements posologiques ultérieurs devront se faire sur la base des valeurs hématologiques et des bilans rénaux. En cas de diminution inexplicable du taux de bicarbonate sérique en dessous de 20 mmol/l, la dose doit être réduite de 50% lors du cycle suivant. En cas d'augmentation inexplicable de la créatinine sérique ou de l'urée sanguine à hauteur de ≥ 2 fois la valeur de base et la LSM, le cycle suivant doit être différé jusqu'à ce que les valeurs reviennent à la normale ou à leur niveau de base et la dose doit être réduite de 50% lors du cycle de traitement suivant (voir rubrique 4.4 du RCP). **Insuffisance hépatique** : Aucune étude formelle n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'insuffisance hépatique sévère, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter les événements indésirables. **Aucune modification spécifique de la dose initiale n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique avant le début du traitement ; les ajustements posologiques ultérieurs devront se faire sur la base des valeurs hématologiques. Vidaza est contre-indiqué chez les patients atteints de tumeurs hépatiques malignes à un stade avancé (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). Patients âgés** : Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé chez les patients âgés. La probabilité d'une insuffisance rénale étant plus importante chez les patients âgés, il pourra être utile de contrôler la fonction rénale. **Enfants et adolescents** : Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité. **Analyses de laboratoire** Un bilan hépatique et une mesure de la créatinine et du bicarbonate sériques doivent être effectués avant de commencer le traitement et avant chaque cycle de traitement. Une numération sanguine complète doit être réalisée avant de commencer le traitement et, si nécessaire, pour contrôler la réponse et la toxicité, mais dans tous les cas, au minimum avant chaque cycle de traitement. **Mode d'administration** Une fois reconstitué, Vidaza doit être injecté par voie sous-cutanée dans le haut du bras, la cuisse ou l'abdomen. Les sites d'injection doivent être alternés. Chaque nouvelle injection doit être pratiquée à au moins 2,5 cm de distance du site précédent et en aucun cas sur une zone sensible, présentant une ecchymose, un rougeur ou une induration. Après reconstitution, la suspension ne doit pas être filtrée. Des instructions détaillées sur la procédure de reconstitution et d'administration de Vidaza sont fournies à la rubrique 6.6 du RCP. **Contre-indications** Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients. Tumeur hépatique maligne à un stade avancé (voir rubrique 4.4 du RCP). **Allaitement** (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables** Des réactions indésirables jugées potentiellement ou**

Vidaza® - flacon 100 mg : 342,99 €

probablement en rapport avec l'administration de Vidaza sont survenues chez 97% des patients. Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment lors du traitement par l'azacitidine ont été les réactions hématologiques (71,4%), notamment la thrombocytopénie, la neutropénie et la leucopénie (généralement de grade 3/4), les événements gastro-intestinaux (60,6%), notamment les nausées et les vomissements (généralement de grade 1/2), et les réactions au site d'injection (77,1% ; généralement de grade 1/2). Les réactions indésirables graves relevées le plus fréquemment ($> 2\%$) lors de l'étude pivot (AZA PH GL 2003 CL 001) et également signalées lors des études complémentaires (CALGB 9221 et CALGB 8921) ont été notamment des neutropénies fébriles (8,0%) et des anémies (2,3%). Les autres réactions indésirables graves signalées ont été notamment des infections telles que septicémies sur neutropénie et des pneumonies (certaines d'issue fatale), des thrombocytopénies et des événements hémorragiques (hémorragie cérébrale, par exemple). Le tableau ci-dessous récapitule les réactions indésirables associées au traitement par l'azacitidine qui ont été observées dans les études cliniques et rapportées dans le cadre de la pharmacovigilance. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Classe de systèmes d'organes Infections et infestations Très fréquent**: pneumonie, rhinopharyngite. **Fréquent**: septicémie sur neutropénie*, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, cellulite, sinusite, pharyngite, rhinite, herpès. **Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent**: neutropénie fébrile, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie. **Fréquent**: aplasie médullaire, pancytopenie. **Affections du système immunitaire Peu fréquent**: réactions d'hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent**: anorexie. **Fréquent**: hypokaliémie. **Rare**: syndrome de lyse tumorale. **Affections psychiatriques Fréquent**: état confusionnel, anxiété, insomnies. **Affections du système nerveux Très fréquent**: vertiges, céphalées. **Fréquent**: hémorragie intracrânienne, léthargie. **Affections oculaires Fréquent**: hémorragie oculaire, hémorragie conjonctivale. **Affections vasculaires Fréquent**: hypertension, hypotension, hémorragie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent**: dyspnée. **Fréquent**: dyspnée d'effort, douleur pharyngolaryngée. **Fréquent**: pneumopathie interstitielle. **Affections gastro-intestinales Très fréquent**: diarrhée, vomissements, constipation, nausées, douleurs abdominales. **Fréquent**: hémorragie gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdaire, stomatite, hémorragie gingivale, dyspepsie. **Affections hépatobiliaires Peu fréquent**: insuffisance hépatique*, coma hépatique progressif. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent**: pétéchies, prurit, éruption cutanée, ecchymoses. **Fréquent**: purpura, alopecie, érythème, éruption maculaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent**: arthralgie. **Fréquent**: myalgie, douleurs musculo-squelettiques. **Affections du rein et des voies urinaires Fréquent**: insuffisance rénale*, hématurie, augmentation du taux de créatinine sérique. **Peu fréquent**: acidose tubulaire rénale. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent**: fatigue, pyrexie, douleurs thoraciques, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, réaction (non précisée) au site d'injection. **Fréquent**: site d'injection : ecchymose, hémorragie, induration, éruption cutanée, prurit, inflammation, décoloration, nodule et hémorragie, malaise. **Investigations Fréquent**: perte de poids. **Réactions hématologiques indésirables** Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment en association avec le traitement par l'azacitidine ont été les réactions hématologiques, notamment les thrombocytopénies, les neutropénies et les leucopénies, généralement de grades 3 ou 4. Le risque de survenue de ces événements est plus important pendant les 2 premiers cycles, après quoi ils deviennent moins fréquents chez le patient dont la fonction hématologique se rétablit. Dans la plupart des cas, les réactions hématologiques indésirables ont été prises en charge par le biais d'une surveillance régulière des numérations sanguines complètes et, si nécessaire, en différant l'administration de l'azacitidine lors du cycle suivant, à l'aide d'une prophylaxie antibiotique et/ou d'un traitement de support par facteur de croissance (G-CSF, par exemple) pour la neutropénie et de transfusions pour l'anémie ou la thrombocytopénie. **Infections** L'insuffisance médullaire peut aboutir à une neutropénie et un risque accru d'infection. Des infections graves, telles que des septicémies sur neutropénie (0,8%) et des pneumonies (2,5%), dont certaines à l'issue fatale, ont été signalées chez des patients recevant de l'azacitidine. Les infections peuvent être prises en charge en utilisant des agents anti-infectieux associés à un traitement de support par facteur de croissance (G-CSF, par exemple) pour la neutropénie. **Hémorragies** Des hémorragies peuvent se produire chez les patients sous azacitidine. Des réactions indésirables graves telles que des hémorragies gastro-intestinales (0,8%) et des hémorragies intracrâniennes (0,5%) ont été rapportées. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'hémorragie, en particulier en cas de thrombocytopénie préexistante ou liée au traitement. **Hypersensibilité** De graves réactions d'hypersensibilité (0,25%) ont été décrites chez des patients sous azacitidine. En cas de réaction de type anaphylactique, le traitement par l'azacitidine doit être immédiatement interrompu et un traitement symptomatique adapté doit être instauré. **Réactions**



Life continues with Vidaza®



indésirables cutanées et du tissu sous-cutané En majorité, les réactions cutanées et sous-cutanées indésirables concernent le site d'injection. Aucune de ces réactions indésirables n'a nécessité d'interrompre provisoirement ou définitivement le traitement par l'azacitidine ou de réduire la dose d'azacitidine lors de l'étude pivot. Les réactions indésirables sont survenues majoritairement au cours des 2 premiers cycles et ont eu tendance à diminuer lors des cycles suivants. Les réactions sous-cutanées indésirables telles que éruption/inflammation/prurit au site d'injection, éruption cutanée, érythème et lésion cutanée peuvent nécessiter un traitement concomitant par des antihistaminiques, des corticostéroïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) notamment. **Réactions indésirables gastro-intestinales** Les réactions gastro-intestinales indésirables signalées le plus fréquemment en association avec le traitement par l'azacitidine ont été notamment la constipation, la diarrhée, les nausées et les vomissements. Ces réactions indésirables ont été prises en charge à l'aide d'un traitement symptomatique par des anti-émétiques pour les nausées et les vomissements, des anti-diarrhéiques pour la diarrhée et des laxatifs et/ou émoullissants fécaux pour la constipation. **Réactions indésirables rénales** Des anomalies rénales, allant de l'augmentation du taux de créatinine sérique et d'une hématurie à l'acidose tubulaire rénale, à l'insuffisance rénale et au décès, ont été signalées chez des patients traités par l'azacitidine (voir rubrique 4.4 du RCP). **Réactions indésirables hépatiques** Chez les patients présentant une charge tumorale élevée due à une atteinte métastatique, des cas d'insuffisance hépatique, de coma hépatique progressif et de décès ont été rapportés pendant le traitement par l'azacitidine (voir rubrique 4.4 du RCP). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Celgene Europe Ltd 1, Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge UB11 1DB Royaume-Uni **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/08/488/001 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 04/2012 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>



Vidaza®
azacitidine for injection

Proven Results. Extended Survival.

Aperçu des procédures du ganglion sentinelle en cas de tumeurs gynécologiques

Noortje H.M. van Oostrum¹, Amin PH. Makar^{1,2}

1. Service de Gynécologie et d'Oncologie, UZ Gent, UG

2. Service d'Oncologie gynécologique, Middelheim Ziekenhuis, Antwerpen

Keywords: gynecologic cancer – lymph node state – sentinel lymph node

L'objectif de cette étude est d'analyser la valeur de la technique du ganglion sentinelle (GS) en cas de tumeurs gynécologiques. La banque de données PubMed a servi de base à une étude systématique de la littérature. Aux stades précoces de carcinomes de la vulve, de l'endomètre et du col de l'utérus, le statut ganglionnaire constitue le principal facteur pronostique. Une lymphadénectomie étendue, réalisée en vue de la stadification, est associée à des statistiques de morbidité élevées. La procédure du GS pourrait être indiquée pour une stadification correcte tout en ayant une morbidité bien plus faible.

En cas de carcinome vulvaire au stade précoce, cette méthode est associée à de faibles statistiques de récurrence, une bonne survie, une morbidité plus basse et un séjour post-opératoire plus court à l'hôpital. C'est pourquoi la procédure du GS doit devenir la méthode de traitement standard en cas de carcinome vulvaire unilatéral à un stade précoce.

Dans la littérature, la valeur de la méthode du GS fait encore l'objet d'un débat en cas de carcinome cervical; la procédure est encore au stade expérimental pour le carcinome de l'endomètre. Cette technique n'est décrite que dans le cadre de petites études. Les valeurs de détection varient fortement selon les lieux d'injection et les moyens utilisés. Les valeurs de détection bilatérale sont faibles et ne sont pas mentionnées dans toutes les études. Des études vastes et multi-institutionnelles sont nécessaires pour évaluer la valeur pronostique de la procédure du GS en cas de carcinome de l'endomètre et du col de l'utérus.

Introduction

Le statut ganglionnaire constitue le principal facteur pronostique pour la survie des femmes atteintes d'un carcinome vulvaire, cervical ou endométrial. La dissection complète du ganglion lymphatique a toujours été une part importante du traitement chirurgical du cancer du col utérin, de la vulve et, dans une moindre mesure, de l'endomètre. La dissection étendue du ganglion lymphatique s'accompagne toutefois d'une morbidité considérable (1). La gravité de la morbidité dépend de la localisation anatomique des ganglions

lymphatiques retirés et de l'éventuelle radiothérapie post-opératoire subie par la patiente. La lymphadénectomie inguinale est associée à 30-70% de lymphocèles symptomatiques, de plaies ouvertes, de lymphoedème chronique aux jambes et d'érysipèle récidivant (2-4). En outre, une hospitalisation post-opératoire prolongée est souvent nécessaire. La radiothérapie post-opératoire peut offrir une alternative à la lymphadénectomie pelvienne en cas de carcinome de l'endomètre de stade I. Cette thérapie réduit le nombre de récurrences locorégionales, mais dans 25% des cas, des complications liées au traitement surviennent encore (5).

Le risque de métastases au niveau des ganglions lymphatiques pelviens dépend du stade FIGO. La majorité des femmes atteintes d'une tumeur gynécologique à un stade précoce ne présentent pas de métastases pelviennes. A posteriori, une lymphadénectomie étendue s'avère être, en plus de tous les risques de morbidité, un traitement inutile.

La procédure du GS peut éviter des lymphadénectomies étendues. Si, lors de la procédure du GS, un examen pathologique approfondi et des colorations immunohistochimiques (*ultrastaging*) sont réalisés, des micrométastases peuvent également être décelées. Les patientes qui présentent des ganglions positifs aux métastases peuvent encore suivre une thérapie adjuvante (6). La méthode du GS pourrait se révéler utile pour stadifier plus précisément et avec moins de complications les tumeurs gynécologiques.

Matériel et méthodes

Une étude systématique de la littérature a été menée à l'aide d'articles de 2000 à 2011 de la base de données PubMed. La stratégie de recherche a utilisé des termes MeSH (*Medical Subject Headings*) et des termes

Tableau I: Valeurs de détection de la méthode du GS en cas de carcinome vulvaire.

Auteurs	Nombre de patientes	Méthode de détection	% détection	% faux négatifs
Levenback (1995)	21	BP	66%	0%
DeCesare (1997)	10	BP + RC	100%	0%
Ansink (1999)	51	BP	56%	2%
De Hullu (2000)	59	BP + RC	100%	0%
Sideri (2000)	44	RC	100%	0%
De Cicco (2000)	37	RC	100%	0%
Levenback (2001)	52	BP	88%	3%
Sliutz (2002)	26	BP + RC	100%	0%
Puig-Tintore (2003)	26	BP + RC	96%	0%
Moore (2003)	21	BP + RC	100%	0%
Merisio (2005)	20	RC	100%	3%
Terada (2006)	21	BP + RC	100%	0%
Haupsy (2007)	41	BP + RC	95%	0%

BP = bleu patenté; RC = radiocolloïde

libres. Les mots clés étaient les suivants: *gynecologic oncology*, *vulvar cancer*, *cervical cancer* ou *endometrial cancer* combinés à *sentinel node procedure*. La pertinence des articles a été déterminée sur la base de leur titre et de leur résumé. Les articles décrivant un essai randomisé ou un essai clinique ont été repris s'ils satisfaisaient aux critères d'inclusion suivants: (a) une étude sur des personnes et (b) rétrospective. Les articles qui n'avaient pas été publiés en anglais ou ceux dont le texte intégral n'était pas disponible ont été exclus. Enfin, toutes les listes de références des articles ont été passées en revue, afin de ne pas passer à côté d'un article pertinent.

Résultats

La recherche a généré 390 occurrences. Après suppression des doublons, les titres et les résumés de 227 articles ont été analysés. 51 articles ont été lus entièrement, dont 41 satisfaisaient aux critères d'inclusion.

Carcinome vulvaire

Le carcinome vulvaire se propage par invasion des tissus environnants et par la voie lymphatique. Le drainage lymphatique de la vulve commence par les ganglions lymphatiques superficiels, suivi d'un drainage en direction des ganglions inguinaux situés plus profondément, ainsi que vers les ganglions lymphatiques fémoraux et pelviens. Le drainage lymphatique des lèvres est généralement ipsilatéral, mais bilatéral à partir du clitoris et du périnée. Le statut ganglionnaire constitue le principal facteur pronostique de survie et est lié au volume de la tumeur ainsi qu'à la profondeur de l'invasion dans le stroma. L'incidence des métastases inguinales-fémorales est d'environ 30%. Le traitement chirurgical du carcinome vulvaire a connu de profonds remaniements au cours des 30 dernières années, notamment

en vue de diminuer la morbidité et donc d'améliorer la qualité de vie des patientes après l'opération, bien entendu sans préjudice des chances de survie (3, 4). La lymphadénectomie inguinale est restée le traitement standard, car la récurrence inguinale connaît une morbidité élevée à l'issue potentiellement fatale. Toutefois, dans 30 à 70% des cas de lymphadénectomie inguinale, des complications post-opératoires symptomatiques ont été décrites, entraînant parfois une morbidité à vie (2-4). Des essais randomisés plus anciens avaient déjà montré que la radiothérapie dans la région inguinale était une alternative médiocre à la chirurgie en raison du taux élevé de récurrences.

Les produits utilisés pour l'évaluation de la procédure du GS chez des patientes atteintes d'un cancer vulvaire de stade T1-T2 étaient aussi bien radioactifs qu'à base de bleu patenté. Les valeurs de détection réussie varient de 66% à 100%. Les valeurs de détection sont plus basses pour le bleu patenté (85% par patiente, 86% par aine) que pour les produits radioactifs (99% par patiente, 86% par aine) (7-9) (**Tableau I**). Le technétium radioactif (radiocolloïde) semble être le meilleur indicateur de l'état du ganglion lymphatique inguinal-fémoral et présente un faible taux de faux négatifs (< 0,5%) (8).

Conformément à une étude anatomique plus ancienne (9), on observe une corrélation entre une détection bilatérale du GS et la localisation de la tumeur par rapport à la ligne médiane de la vulve. Pour les lésions latérales unifocales, aucun GS contralatéral ou bilatéral n'a été décelé. Chez les patientes présentant une lésion à moins d'1 cm de la ligne médiane, un GS unilatéral a été découvert dans l'aine ipsilatérale dans 93% des cas. Un GS bilatéral a été rapporté dans 46% des cas. Quant aux lésions traversant la ligne médiane, on a constaté un GS unilatéral dans 100% des cas, et un bilatéral dans 93% des cas (7).

La valeur pronostique de la procédure du GS en cas de carcinome vulvaire a été évaluée dans un essai randomisé auprès de 403 patientes souffrant d'un cancer vulvaire de stade FIGO I et II (10). Cette étude n'a démontré aucune augmentation du risque de récurrence après une procédure du GS par rapport à une dissection complète du ganglion lymphatique inguinal. Le risque de récurrence après 2 ans était de 3% pour toutes les patientes et de 2,3% pour les patientes présentant une tumeur unifocale (10). En outre, cette étude a montré une survie sans maladie de 97% chez les patientes atteintes d'une tumeur unifocale avec un GS négatif. Oonk et al. (11) ont démontré que le pronostic était moins favorable pour les patientes qui présentaient une métastase supérieure à 2mm au niveau du GS et ont dès lors suggéré d'élaborer de nouvelles stratégies de traitement pour ce groupe de patientes.

Deux études ont révélé que la procédure du GS bénéficiait d'une morbidité à court et à long terme significativement moins

Tableau 2: Valeurs de détection de la méthode du GS en cas de carcinome de l'endomètre.

Auteurs	Nombre de patientes	Lieu d'injection	Méthode de détection	% détection unilatérale	% détection bilatérale	% faux négatifs
Burke (1996)	15	MSS	BP	67	NS	50
Echt (1999)	8	MSS	BP	0	0	0
Holub (2002)	13	MSS	BP	62	NS	0
	12	MSS+PC	BP	83	NS	0
Pelosi (2002)	16	PC	BP + RC	94	56	0
Gargiulo (2003)	11	PC	BP + RC	100	35	0
Raspagliesi (2004)	18	HS	BP + RC	100	NS	0
Holub (2004)	25	MSS+PC	BP	84	81	0
Fersis (2004)	10	HS	RC	70	20	0
Niikura (2004)	28	HS	RC	82	NS	0
Maccuro (2005)	26	HS	BP + RC	100	NS	0
Bats (2005)	26	PC	BP + RC	81	NS	0
Li (2007)	20	MSS	BP	75	NS	NS
Frumovitz (2007)	18	MSS	BP +/- RC	45	39	0
Altgassen (2007)	23	MSS	BP	92	NS	NS
Delpéch (2007)	23	PC	BP + RC	83	48	NS
Barranger (2009)	33	PC	BP +/- RC	82	54	0

MSS = myomètre sous-séreux; PC = paracervical; HS = hystérocopique; NS = non spécifié; BP = bleu patenté; RC = radiocolloïde

élevée, en comparaison avec la dissection inguinale complète (10, 12). Chez les patientes ayant subi une procédure du GS, des infections de plaies ont eu lieu dans 11,7% des cas, de la cellulite chez 4,5%, par rapport à 34% et 21,3% chez les patientes qui ont subi une dissection complète du ganglion lymphatique ($p < 0,001$). La durée de l'hospitalisation était aussi significativement plus courte pour le groupe GS: 8,4 jours comparés à 13,7 pour le groupe dissection inguinale ($p < 0,001$) (10).

La morbidité à long terme a elle aussi été réduite chez les patientes GS par rapport au groupe lymphadénectomie; l'érysipèle récidivant a baissé de 16,2% à 0,4% et le lymphoedème, de 25,2% à 1,9% ($p < 0,001$). Johann et al. ont eux aussi découvert une diminution significative des lymphoedèmes, à 13% après une procédure du GS par rapport à 39% après une lymphadénectomie, sans récidive chez les patientes négatives au GS.

Carcinome de l'endomètre

Les principaux facteurs pronostiques du carcinome endométrial au stade précoce sont l'invasion du myomètre, le statut ganglionnaire, l'invasion du stroma cervical (13) et l'état de santé général de la patiente. Environ 90% des patientes atteintes d'un carcinome endométrial de stade FIGO I ne présentent pas de métastases au moment du diagnostic (14).

Le drainage lymphatique de l'utérus est complexe. Le drainage de la lymphe en dehors du corps utérin passe généralement d'abord par les ganglions lymphatiques de la fosse obturatrice, puis par l'artère iliaque externe et l'artère iliaque interne. Lorsque la tumeur envahit le stroma du col, le drainage

lymphatique suivra davantage la route du col utérin, vers le paramètre et l'artère iliaque commune. Les métastases para-aortiques s'accompagnent le plus souvent de ganglions positifs dans le bassin, d'une invasion de la séreuse ou des annexes. Le risque de métastases dépend du grade histologique, de la profondeur de l'invasion dans le myomètre et du diamètre de la tumeur. La lymphadénectomie étendue est nécessaire à la détermination du statut ganglionnaire, pour ainsi définir le bon traitement post-opératoire.

Pour le carcinome de l'endomètre, la procédure du GS n'a été décrite que dans des études qui incluaient un petit nombre de patientes. Tout comme pour le carcinome vulvaire, deux produits ont été utilisés pour le carcinome endométrial, à savoir du bleu patenté ou un produit radioactif (radiocolloïde). Les valeurs de détection oscillaient entre 45% et 100%, en fonction du support utilisé (**Tableau 2**).

Trois méthodes ont été décrites pour l'introduction du produit: injection cervicale (pré- ou post-opératoire), injection sous-séreuse et injection hystérocopique (intra-opératoire) (15). L'injection cervicale a offert les valeurs de détection les plus élevées, tant unilatéralement que bilatéralement. Les valeurs de détection unilatérale variaient de 81% à 100% (17). Les valeurs de détection bilatérale ont été décrites dans quatre études et variaient de 35% (17) à 56% (18).

Dans les études avec injection sous-séreuse, les valeurs de détection unilatérales fluctuaient entre 45% (20) et 92% (19). Altgassen et al. (19) ont utilisé huit lieux d'injection différents, soit plus que dans les autres études. Les valeurs de détection

Tableau 3: Valeurs de détection de la méthode du GS en cas de carcinome cervical.

Auteurs	Nombre de patientes	Méthodes de détection	% détection unilatérale	% détection bilatérale	% faux négatifs
O'Boyle (2000)	20	BP	70	42	0
Malur (2001)	50	BP	55	NS	17
		RC	76	NS	
		BP + RC	90	NS	
Levenback (2002)	39	BP + RC	100	NS	13
Dargent (2003)	70	BP + RC	90	NS	0
Plante (2003)	70	BP + RC	93	72	0
		BP	83	51	
Hubalewska (2003)	37	BP + RC	100	65	
Pijpers (2004)	37	BP + RC	97	94	8
Rob (2005)	183	BP + RC	96	90	3
		BP	80	62	
Di Stefano (2005)	50	BP	90	60	10
Silva (2005)	56	RC	93	38	18
Angioli (2005)	37	RC	70	31	0
Wydra (2006)	100	BP + RC	100	66	3
Frumovitz (2006)	50	BP + RC	96	60	0
Kraft (2006)	54	BP + RC	93	43	0
Haupsy (2007)	42	BP + RC	98	72	0
Yuan (2007)	81	BP	83	78	23
Seong (2007)	89	BP	57	NS	9
Fader (2008)	38	BP + RC	92	47	3
Altgassen (2008)	590	BP + RC	89	NS	4

NS = non spécifié; BP = bleu patenté; RC = radiocolloïde

bilatérale étaient de 39% (20). Holub et al. (21) n'ont pas pu augmenter les valeurs de détection en combinant l'injection cervicale à l'injection sous-séreuse.

Concernant le lieu d'injection hystéroscopique, les valeurs de détection unilatérale variaient de 70% (22) à 100% (23, 24). Raspagliesi et al. (23) et Maccauro et al. (24) ont utilisé le bleu patenté et un produit radioactif, Feris et al. (22) n'ont employé que le bleu patenté. Les valeurs de détection bilatérale étaient de 20%, mais n'ont été citées que dans une seule étude (22).

Cancer du col de l'utérus

Le carcinome du col utérin métastase principalement par invasion des paramètres environnants et par la voie lymphatique. Le col est un organe situé sur la ligne médiane. Le drainage lymphatique se déroule bilatéralement et consécutivement via les paramètres, les ganglions lymphatiques iliaques externes et les ganglions obturateurs. A partir de là, le drainage se poursuit vers le haut, jusqu'aux ganglions lymphatiques para-aortiques (25, 26). L'incidence des métastases au niveau des ganglions lymphatiques du bassin varie parmi les stades FIGO et varie entre 11 et 21% au stade FIGO IB, jusqu'à 39 à 43% au stade FIGO IIB. L'incidence des métastases au niveau des ganglions lymphatiques para-aortiques oscille entre 2 et 4% au stade IB et 7 à 17% au stade IIB, et est généralement secondaire par rapport aux métastases situées dans le bassin (27). Le pronostic

du carcinome cervical au stade précoce dépend de l'état du ganglion lymphatique, du volume tumoral et de la profondeur de l'invasion stromale. La lymphadénectomie constitue la méthode de prédilection du traitement chirurgical au stade précoce de la maladie (28). Tout comme pour le carcinome vulvaire et endométrial, la procédure du GS en cas de cancer cervical a été évaluée à l'aide de techniques basées sur le bleu patenté ou un produit radioactif (**Tableau 3**). Les valeurs de détection varient de 55% (29) à 100% (30-32). Elles sont indépendantes de l'opération réalisée (laparotomie ou laparoscopie). Van Lande et al. (33) ont atteint une détection de 97% avec l'utilisation combinée de bleu patenté et de radiocolloïde, comparée à 84% pour le bleu patenté et 88% pour les colloïdes radioactifs uniquement. Les emplacements les plus fréquents d'une procédure du GS positive solitaire sont les ganglions lymphatiques iliaques, obturateurs et paramétriques (27). Les valeurs de détection bilatérale ont été citées de manière incohérente et varient entre 31% (3) et 94% (35). Wydra et al. (32) ont démontré que la réussite de l'identification d'au moins un GS est moins probable chez les patientes présentant une tumeur > 2cm (54%) par rapport aux tumeurs < 2cm (96%). Wydra et al. ont signalé 3% de procédures du GS faussement négatives. Tous ces faux négatifs concernaient des tumeurs volumineuses (> 2cm). Les résultats d'un essai multi-institutionnel (36), qui incluait 590 patientes, ont révélé une

sensibilité de 77,4% pour l'ensemble des tumeurs, et de 90,9% pour les tumeurs < 2cm. Des GS n'ont été identifiés bilatéralement que chez 87% des patientes.

Commentaire

La procédure du GS peut constituer une bonne alternative à la dissection étendue du ganglion lymphatique, car elle permet de réduire fortement la morbidité tout en conservant les avantages d'une bonne stadification. La procédure du GS peut s'effectuer au moyen de radiocolloïde, de bleu patenté ou d'une combinaison des deux. C'est cette combinaison qui donne les meilleures valeurs de détection du GS.

Les résultats d'une étude randomisée (10) confirment la validité et l'innocuité de la procédure du GS chez des patientes atteintes d'un carcinome vulvaire à un stade précoce. La méthode est associée à une diminution de la morbidité à court et à long terme par rapport à une lymphadénectomie étendue. Les avantages sont considérables tant pour la patiente que pour l'organisme des soins de santé, puisqu'elle entraîne une réduction des coûts. Au vu de tous ces avantages, la procédure du GS devrait devenir le traitement chirurgical standard pour les patientes qui présentent un carcinome vulvaire de stade I-II.

Toutefois, Van der Zee et al. (10) soulignent le fait que l'innocuité de la procédure du GS est fortement liée au nombre de patientes traitées dans un centre spécifique en présence d'une équipe oncologique bien formée. Ce constat est conforme aux données prospectives recueillies antérieurement selon lesquelles la survie en cas de carcinome gynécologique est liée au nombre de patientes traitées par an dans un hôpital et à la présence ou non de sous-spécialistes (oncologue gynécologique) (37). A l'heure actuelle, la dissection bilatérale du ganglion inguinal est toujours recommandée en cas de GS positif. Une étude randomisée en cours aux Pays-Bas (GROINSSVII) tente de démontrer si l'irradiation de la région inguinale peut constituer une alternative équivalente à une dissection complète du ganglion inguinal chez les patientes à GS positif. En attendant les résultats de cette étude, la dissection du ganglion inguinal doit rester le traitement standard en cas de GS positif, car une récurrence au niveau de l'aîne est presque toujours fatale.

Deux essais randomisés n'ont démontré aucune amélioration de la survie chez des patientes souffrant d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce qui avaient subi une dissection du ganglion lymphatique (38, 39). Toutefois, une stadification chirurgicale sous-optimale sans lymphadénectomie constitue la principale cause de radiothérapie post-opératoire inutile du bassin pour les patientes souffrant d'un cancer de stade I à haut risque (grade 3 avec/sans invasion profonde du myomètre). Dans 60 à 70% de ces cas, aucune métastase au niveau d'un ganglion lymphatique ne sera découverte; la radiothérapie systématique est donc superflue dans ce cas. De plus,

14 à 17% de ces patientes présentent des métastases sur les ganglions lymphatiques para-aortiques et une radiothérapie externe du bassin uniquement est donc insuffisante. Selon la littérature récente, les patientes atteintes de métastases des ganglions lymphatiques peuvent être traitées sur le plan systémique par chimiothérapie (40). La procédure du GS en cas de carcinome de l'endomètre n'est décrite que dans quelques études limitées et comporte encore bon nombre d'imprécisions. Le mode d'administration du produit (cervical, hystéroscopique ou sous-séreux) fait débat. Bien que la méthode d'injection cervicale est associée aux valeurs d'identification les plus élevées, la fiabilité du GS est discutable étant donné la grande différence de drainage lymphatique entre le col et l'utérus. La technique d'injection hystéroscopique est difficile et entraîne par ailleurs un risque potentiel de propagation des cellules malignes via les trompes au cours de l'intervention. Le lieu d'injection sous-séreux a pour inconvénient de présenter une variation considérable entre les valeurs de détection de GS unilatérale et bilatérale, en plus d'être associé à une incidence plus élevée de GS para-aortiques. Toutefois, les métastases sur les ganglions lymphatiques para-aortiques isolées n'apparaissent que dans 3% des cas de carcinome endométrial au stade précoce. Vu la position centrale de l'utérus, un GS bilatéral est à prévoir. L'innocuité de la procédure du GS peut dès lors être mise en doute si l'on ne trouve qu'un GS unilatéral. Les valeurs de détection bilatérale de GS n'ont pas été rapportées de manière cohérente et varient de 20 à 81%. De vastes études multi-institutionnelles sont donc nécessaires.

Les valeurs de détection de GS sont relativement élevées lors de l'utilisation de la technique combinée au bleu patenté et au radiocolloïde en cas de carcinome cervical (35). L'incidence de la détection de GS et le risque de passer à côté de métastases (valeur de faux négatif) sont directement corrélés au volume de la tumeur. La procédure du GS semble la plus adaptée pour les tumeurs < 2cm, car elles sont bien visibles et tous les sites peuvent être drainés par voie laparoscopique (32). En revanche, les résultats d'une vaste étude multi-institutionnelle (36) sont décevants, avec une valeur de faux négatifs de 9% pour les tumeurs < 2cm. Cette valeur de faux négatifs est absolument inacceptable chez des patientes ayant une chance de guérison. Les tumeurs plus volumineuses (> 2cm) semblent associées à des valeurs de détection plus faibles (80%) et à une plus grande incidence de métastases ignorées (jusqu'à 20%). Cela peut s'expliquer par l'obstruction lymphatique par les métastases ou des débris inflammatoires autour de la tumeur qui modifient le schéma de drainage de la lymphe. La procédure du GS est encore expérimentale, mais peut déjà apporter une plus-value, en plus d'une lymphadénectomie complète, notamment pour la stadification afin de dépister des micrométastases ou pour mettre en évidence des routes lymphatiques

déficientes, si le GS se situe à un endroit inhabituel (iliaque commun, pré-sacré, latéro-aortique, paramètre), ce qui peut fortement améliorer la stadification chirurgicale et donc réduire le risque de récurrence (6). D'un autre côté, des interrogations subsistent quant à la valeur clinique des micrométastases sur le risque de récurrence (6).

En outre, les avantages d'une lymphadénectomie complète en cas de carcinome cervical sont déjà moins évidents qu'en cas de carcinome vulvaire. La morbidité d'une lymphadénectomie laparoscopique est faible et à l'heure actuelle, rien ne prouve que la procédure du GS provoque moins de lésions vasculaires ou au niveau de l'uretère, ou moins de lymphocèles qu'une lymphadénectomie laparoscopique. Le lymphoedème s'observe principalement en cas de radiothérapie post-opératoire comme traitement complémentaire à la suite d'une lymphadénectomie et il n'est pas certain que le nombre de lymphoedèmes sera moins élevé si la radiothérapie est administrée après une procédure du GS. Autre problème: la nécessité absolue de détecter un GS bilatéralement en cas de carcinome cervical. Si un GS est absent d'un côté (même si un GS a bien été identifié de l'autre côté), une lymphadénectomie complète doit être effectuée de ce côté, donnant lieu aux risques de complications décrites. Par conséquent, la procédure du GS n'a aucun intérêt pour ces patientes. Enfin, le succès de la procédure du GS en cas de carcinome vulvaire ne garantit pas que les mêmes résultats sont possibles pour le cancer de l'endomètre et du col utérin. Ces carcinomes diffèrent en effet beaucoup sur les plans anatomique et chirurgical.

Conclusion

La procédure du GS est devenue le traitement chirurgical standard en cas de carcinome vulvaire au stade précoce. Cette technique doit être réalisée dans des hôpitaux qui la connaissent bien et par une équipe oncologique sous la direction d'un oncologue gynécologique. La valeur de la procédure du GS pour les cancers de l'endomètre et du col doit encore faire l'objet de vastes études multi-institutionnelles contrôlées. Des données plus précises sont nécessaires concernant l'identification bilatérale du GS et les valeurs élevées de détection de faux négatifs.

Références

- Matsura Y, Kawagoe T, Toki N, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix-clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):294-307.
- Tropé CG, Makar AP. Epidemiology, etiology, screening, prevention and diagnosis in female genital cancer. *Curr Opin Oncol* 1991;3(5):908-19.
- Thomas GM, Dembo AJ, Bryson SC, Osborne R, DePettillo AD. Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1991;42(1):9-21.
- Cavanagh D, Fiorica JV, Hoffman MS, et al. Invasive carcinoma of the vulva. Changing trends in surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(3):1007-15.
- Creutzberg CL, van Putten VL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warmiam-Rodenhuis CC. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;22(355):1404-11.

- Darai E, Rouzier R, Ballester M, Barranger E, Coutant C. Sentinel lymph node biopsy in gynaecological cancers: the importance of micrometastases in cervical cancer. *Surg Oncol* 2008;17:227-35.
- Haupsy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer* 2007;110(5):1015-23.
- Makar APH, Scheistroen M, Van Den Weyngaert D, Tropé CG. Surgical management of stage I and II vulvar cancer: the role of the sentinel node biopsy. Review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:255-62.
- Iversen T. Squamous cell carcinoma of the vulva. Localization of the primary tumor and lymph node metastases. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1981;60(2):211-4.
- Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884-9.
- Oonk MH, van Hemel BM, Hollerma H, de Hulla JA, Ansink AC, Vergote I. Size of sentinel node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010;11:646-52.
- Johann S, Klaeser B, Krause T, Mueller MD. Comparison of outcome and recurrence free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):324-8.
- DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;15(8):1009-15.
- Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63(3):825-32.
- Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR. Lymphatic mapping in endometrial cancer: a literature review of current techniques and results. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1163-8.
- Bats AS, Clément D, Larousserie F, Lefrère-Belda MA, Faraggi M, Froissart M. Is sentinel node biopsy feasible in endometrial cancer? Results in 26 patients. *J Gynecol Obstet* 2005;34(8):768-74.
- Gargiulo T, Giusti M, Bottero A, Leo L, Brokaj L, Armellino F. Sentinel lymph node (SLN) laparoscopic assessment early stage in endometrial cancer. *Minerva Ginecol* 2003;55(3):259-62.
- Pelosi E, Arena V, Baudino B, et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2003;24(9):971-5.
- Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Snood AK, Gershenson DM. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in woman with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:100-3.
- Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in woman with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit* 2004;10(10):578-91.
- Fersis N, Gruber I, Relakis K, et al. Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2004;25(3):339-42.
- Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(12):435-9.
- Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, et al. Sentinel node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(5):569-74.
- Bendetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, et al. Modified type IV-V radical hysterectomy with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in the treatment of patients with stage III cervical carcinoma. Feasibility, technique, and clinical results. *Cancer* 1996;78(11):2359-65.
- Panici PB, Basile S, Angioli R. Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: the standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecol Oncol* 2009;113:284-90.
- Bader AA, Winter R, Haas J, Tamussino F. Were to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynaecol* 2007;197:678e1-678e2.
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:855-67.
- Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):254-7.
- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:688-93.
- Hubalewska A, Sowa-Stazczak A, Huszno B, et al. Use of Tc99m-nanocolloid for sentinel nodes identification in cervical cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2003;6(2):127-30.
- Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, Bandurski T, Emerich J. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):649-54.
- Van de Lande J, Torrega B, Raijmakers GHM, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HAM. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;106:604-13.
- Angioli R, Palaia I, Cipriani C, Muzii L, Calcagno M, Gullotta G. Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view. *Gynecol Oncol* 2005;96:504-9.
- Pijpers R, Buist MR, van Lingen A, Dijkstra J, van Diest PJ, Teule GJJ. The sentinel node in cervical cancer: scintigraphy and laparoscopic gamma probe-guided biopsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1480-6.
- Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Düst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. *J Clinical Oncol* 2008;26(18):2943-51.
- Vernooij F, Heintz AP, Coebergh JW, Massuger LF, Witteveen PQ, van der Graaf Y. Specialized and high-volume care leads to better outcomes of ovarian cancer treatment in the Netherlands. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):455-61.
- Astec study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
- Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometroid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-30.
- Holland C. Unresolved issues in the management of endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(1):57-69.

Reçu: 03/02/2012 – Accepté: 12/02/2012

Neulasta® et Nplate® au congrès EHA

Lors du dernier congrès de la *European Hematology Association (EHA)* à Amsterdam, un symposium satellite organisé par Amgen était consacré aux preuves scientifiques récentes sur le pegfilgrastim (Neulasta®) et sur le romiplostim (Nplate®), agoniste du récepteur de la thrombopoïétine.

Nplate® : données récentes et pharmaco-économie

Dans un premier temps, Roberto Stasi (Londres) a fait remarquer que des études cliniques classiques avec Nplate® ont démontré l'efficacité et la sécurité de ce produit chez des patients atteints de thrombocytopenie auto-immune résistants à d'autres traitements. Dans une étude contrôlée par placebo, Nplate® a montré une réponse plaquettaire significativement plus durable (1). Le traitement par Nplate® a non seulement permis une augmentation du nombre de plaquettes, mais également une diminution du risque d'incidence et de sévérité des saignements associés à cette maladie (2).

De nouvelles analyses provenant du regroupement de toutes les études cliniques antérieures avec le romiplostim confirment le risque très faible, voire absent, de développer des anticorps chez plus de 700 patients traités pendant près de cinq ans (3).

Ces constats corroborent ceux d'une nouvelle étude prospective effectuée chez plus de 400 patients traités jusqu'à près de quatre ans. Cette étude s'est distinguée tout d'abord par une efficacité élevée. Ainsi, 91% des patients ont atteint au moins un doublement du nombre de plaquettes initial et une numération plaquettaire d'au moins $50 \times 10^9/l$. Ici non plus, il n'y a pas eu mention d'anticorps neutralisants, ni contre Nplate®, ni contre le récepteur de la thrombopoïétine (4).

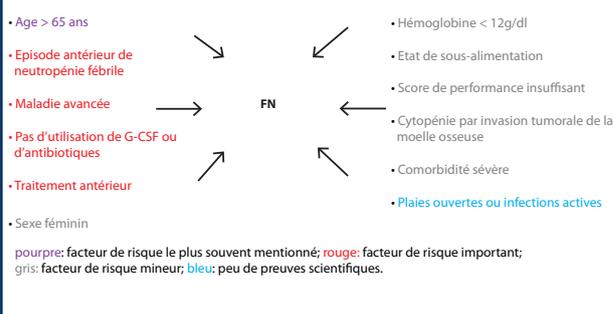
Ensuite, Nic Brereton (Sheffield) s'est intéressé à quelques aspects pharmaco-économiques de ce traitement. Ainsi, dans une étude espagnole, le coût par réponse était nettement inférieur avec Nplate® par rapport à d'autres thérapies (5). Ceci fut remarqué également dans deux études, l'une allemande, l'autre irlandaise (6, 7).

Neulasta® : preuves scientifiques, recommandations et évaluation du risque

Au début de son exposé, Ruth Pettengell (Londres) a fait remarquer qu'il existe de nombreuses preuves scientifiques de la valeur du G-CSF pour protéger les patients de la neutropénie fébrile induite par chimiothérapie. La plus-value de la prévention par pegfilgrastim par rapport au filgrastim a été soulignée (8, 9). Ce qui a conduit les recommandations EORTC à accorder une place à ce traitement préventif contre la neutropénie induite par la chimiothérapie (10).

Ces dernières années, la sélection des patients pouvant entrer en ligne de compte pour ce traitement a été étudiée plus particulièrement, en fonction des caractéristiques du patient et/ou de son traitement (Figure). Certains modèles, comme l'indice MASCC modifié notamment (11), ont été développés et validés, d'une part pour prédire une neutropénie fébrile (12-14), d'autre part pour identifier les patients présentant un faible risque de neutropénie fébrile. Ruth Pettengell estime que la mise au point de tels modèles est souhaitable, en fonction du type de tumeur et du type de traitement.

Figure: Facteurs de risque de neutropénie fébrile liés au patient.



Conclusions

Des preuves scientifiques cliniques sont actuellement disponibles pour Nplate® jusqu'à environ cinq années de traitement. Ce produit semble combiner une efficacité élevée avec un profil pharmaco-économique favorable et l'absence quasi totale de formation d'anticorps. En outre, la prévention et le traitement de la neutropénie par Neulasta® constituent une approche recommandée dans certaines chimiothérapies. L'évaluation des profils de risque peut aider à sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ce traitement.

Références

- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. *Lancet* 2008;371(9610):395-403.
- Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1372-82.
- Rodeghiero F, Provan D, Cines D, et al. *Haematologica* 2010;95(Suppl 2):0184.
- Janssens A, Tarantino MD, Bird R, et al. *ASH* 2011. Abstract 3279.
- Brosa M, Arocho R, Guitierrez L, et al. *Value in Health* 2010;13(7):A464(PSY25).
- Von Depka M, Salama A, Perrin A, et al. *EHA* 2012. Abstract 1045.
- Thornton P, Lee D, Hirst A, et al. *EHA* 2012. Abstract 0503.
- Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. *Curr Med Res Opin* 2007;23(9):2283-95.
- Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. *BMC Cancer* 2011;11:404.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8-32.
- De Souza Viana L, Serufo JC, da Costa Roche MO, et al. *Support Care Cancer* 2008;16(7):841-6.
- Hosmer W, Malin J, Wong M. *Support Care Cancer* 2011;19(3):333-41.
- Jenkins P, Scaife J, Freeman S. *Ann Oncol* 2012;23(7):1766-71.
- Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. *Cancer* 2011;117(9):1917-27.

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Neulasta 6mg solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** chaque seringue préremplie contient 6mg de pegfilgrastim* dans 6ml de solution injectable. La concentration exprimée en protéine pure est de 10mg/ml**. *Produit sur des cellules d'*Escherichia coli*, par la technique de l'ADN recombinant suivi d'une conjugaison au polyéthylène glycol (PEG). **La concentration est de 20mg/ml lorsque la fraction pégylée (PEG) est prise en compte. L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'autres protéines pégylées ou non pégylées de la même classe thérapeutique. **Excipients ayant un effet notoire:** sorbitol E420, acétate de sodium. **Excipients:** acétate de sodium*, sorbitol (E420), polysorbate 20, eau pour préparations injectables. *L'acétate de sodium est obtenu par réaction entre l'acide acétique glacial et l'hydroxyde de sodium. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** le traitement par Neulasta doit être instauré et supervisé par un spécialiste en oncologie et/ou en hématologie. Une dose de 6mg (en une seringue unique préremplie) de Neulasta est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, en administration sous-cutanée environ 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. **Enfants:** les données concernant l'administration chez les enfants sont limitées. **Insuffisance rénale:** aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisamment rénaux, y compris ceux présentant une maladie rénale à un stade avancé. **CONTRE-INDICATIONS:** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDESIRABLES:** **Résumé du profil de tolérance:** les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été la douleur osseuse (très fréquent $\geq 1/10$) et la douleur musculo-squelettique (très fréquent $\geq 1/10$). La douleur osseuse a été en général d'intensité légère à modérée, transitoire et a pu être contrôlée chez la plupart des patients par l'administration d'antalgiques classiques. Des réactions d'hypersensibilité, incluant rash cutané, urticaire, angio-œdème, dyspnée, érythème, bouffées vasomotrices et hypotension sont apparues au cours de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement par Neulasta (peu fréquent $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$). Des réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie, peuvent apparaître chez les patients recevant Neulasta (peu fréquent $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$). Une splénomégalie, en général asymptomatique, est peu fréquente ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$). Des cas peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) de rupture splénique, dont certaines pouvant être d'issue fatale, ont été observés après administration de pegfilgrastim. Des cas peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires, ont été rapportés. Peu fréquemment ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ils ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) pouvant être d'issue fatale. Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients atteints d'anémie falciforme (peu fréquent $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) chez les patients atteints d'anémie falciforme. **Résumé des effets indésirables:** les données ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et de façon spontanée. Dans chaque niveau de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. L'évaluation des effets indésirables est faite sur base des groupes de fréquence suivants: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Fréquent: thrombopénie; Peu fréquent: crises drépanocytaires*; hyperleucocytose. **Affections du système immunitaire:** Peu fréquent: réactions d'hypersensibilité, anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Peu fréquent: augmentation des concentrations d'acide urique. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: céphalées. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: syndrome de détresse respiratoire de l'adulte*; effets indésirables pulmonaires (pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires). **Affections gastro-intestinales:** Très fréquent: nausées; Peu fréquent: splénomégalie*, rupture splénique*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë)*, vascularite cutanée*. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Très fréquent: douleur osseuse, douleur musculo-squelettique (myalgie, arthralgie, douleur des membres, douleur dorsale, douleur musculo-squelettique, cervicalgie). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: réaction au site d'injection (incluant douleur au site d'injection); Peu fréquent: douleur thoracique non cardiaque. **Investigations:** Peu fréquent: augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines, anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT. *Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance après commercialisation, mais n'a pas été observé lors des essais cliniques randomisés, contrôlés chez l'adulte qui ont soutenu l'autorisation de mise sur le marché. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur 932 patients ayant reçu Neulasta dans 7 essais cliniques randomisés. **Description de certains effets indésirables:** des cas peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) de syndrome de Sweet ont été rapportés; dans certains cas, la pathologie maligne hématologique sous-jacente peut être mise en cause. Des cas peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités par Neulasta. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant Neulasta n'est pas connu. Des réactions au site d'injection, incluant douleur et érythème au site d'injection (fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$), sont survenues au cours de l'administration initiale ou lors de la poursuite du traitement par Neulasta. Des cas peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) d'hyperleucocytose (leucocytes $> 100 \times 10^9/l$) ont été rapportés. Des augmentations réversibles, légères à modérées des concentrations d'acide urique et de phosphatases alcalines, sans signes cliniques associés, ont été peu fréquentes ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); des augmentations réversibles, légères à modérées de la concentration de lactate-déshydrogénase, sans signes cliniques associés, ont été peu fréquentes ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) chez des patients recevant Neulasta à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique. Des nausées et des céphalées ont été observées très fréquemment chez des patients recevant une chimiothérapie. Des cas peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) d'anomalies des tests de la fonction hépatique: augmentation des ALAT (alanine aminotransférase) ou des ASAT (aspartate aminotransférase), ont été observés chez les patients ayant reçu du pegfilgrastim après chimiothérapie cytotoxique. Ces augmentations étaient transitoires et les valeurs sont revenues à la normale. Des cas fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) de thrombopénie ont été rapportés. **Population pédiatrique:** l'expérience chez l'enfant est limitée. Il a été observé une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (92% comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans respectivement (80% et 67%) et aux adultes. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était la douleur osseuse. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/02/227/004. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION:** 22 août 2002. **DATE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** 16 juillet 2007. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 24 octobre 2011. **CLASSIFICATION DU MEDICAMENT EN MATIERE DE DELIVRANCE:** médicament soumis à prescription médicale restreinte. **INFORMATION COMPLETE DISPONIBLE CHEZ:** Amgen sa, avenue Ariane 5, 1200 Bruxelles, tél: 02/775.27.11.

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Nplate 250 et 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Nplate 250µg: chaque flacon contient 250µg de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 0,5ml de solution contient 250µg de romiplostim (500µg/ml). Chaque flacon contient un sur-remplissage permettant la délivrance de 250µg de romiplostim. Nplate 500µg: chaque flacon contient 500µg de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 1ml de solution contient 500µg de romiplostim (500µg/ml). Chaque flacon contient un sur-remplissage permettant la délivrance de 500µg de romiplostim. Le romiplostim est produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'*Escherichia coli* (*E. coli*). **Excipients:** mannitol (E421), sucrose, L-histidine, acide hydrochlorique (pour l'ajustement du pH), polysorbate 20, solvant: eau pour préparations injectables. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Nplate est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). Nplate peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** le traitement doit être surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques. **Posologie:** Nplate doit être administré une fois par semaine en injection sous-cutanée. **Dose initiale:** la dose initiale de romiplostim est de 1µg/kg de poids corporel. Calcul de la dose: posologie initiale ou dose hebdomadaire suivante: poids* en kg x dose en µg/kg = posologie individuelle en µg. Volume à administrer: dose en µg x 1ml/500µg = volume à injecter en ml. Exemple: un patient de 75kg à la dose initiale de 1µg/kg de romiplostim. La dose individuelle = 75kg x 1µg/kg = 75µg. Le volume correspondant de solution de Nplate à injecter = 75µg x 1ml/500µg = 0,15ml. *Le poids corporel au moment de l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose de romiplostim. Les ajustements de posologie sont basés uniquement sur l'évolution des taux de plaquettes et sont effectués par paliers de 1µg/kg (voir ci-après). **Ajustement de dose:** le poids corporel du patient mesuré à l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose. La dose hebdomadaire de romiplostim doit être augmentée par paliers de 1µg/kg jusqu'à ce que le patient atteigne un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$. Le taux de plaquettes doit être évalué toutes les semaines jusqu'à atteindre un taux stable ($\geq 50 \times 10^9/l$ pendant au moins 4 semaines à la même posologie). Ensuite, le taux de plaquettes doit être évalué mensuellement. Ne pas dépasser la posologie maximale hebdomadaire de 10µg/kg. L'ajustement de dose se fait de la façon suivante: Taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$: augmenter la dose hebdomadaire de 1µg/kg. Taux de plaquettes $> 150 \times 10^9/l$ pendant 2 semaines consécutives: diminuer la dose hebdomadaire de 1µg/kg. Taux de plaquettes $> 250 \times 10^9/l$: interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire. Quand le taux de plaquettes redevient $< 150 \times 10^9/l$, reprendre le traitement hebdomadaire avec la dernière posologie en le diminuant de 1µg/kg. En raison de la variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire, le taux de plaquettes chez certains patients peut chuter brusquement en dessous de $50 \times 10^9/l$ après une réduction de dose ou une interruption de traitement. Dans ce cas, si la situation clinique est appropriée et suivant l'avis médical, des taux limites de plaquettes supérieures peuvent être considérés pour réduire la dose ($200 \times 10^9/l$) et pour interrompre le traitement ($400 \times 10^9/l$). Une perte de réponse ou l'échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec le romiplostim aux posologies recommandées doit en faire rechercher rapidement l'origine. **Arrêt du traitement:** le traitement par romiplostim doit être interrompu si, après 4 semaines de traitement à la posologie hebdomadaire maximale de 10µg/kg, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter des hémorragies cliniquement importantes. Les patients doivent être suivis régulièrement et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin pour chaque patient. La réapparition d'une thrombopénie est possible à l'interruption du traitement. **Mode d'administration:** administration sous-cutanée. Après reconstitution, Nplate solution injectable s'administre par voie sous-cutanée. Le volume à injecter peut être très faible. Une seringue avec des graduations de 0,01ml doit être utilisée. **Patients âgés (≥ 65 ans):** aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients < 65 ans et les patients ≥ 65 ans. Ainsi, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le patient âgé. Il est toutefois recommandé une surveillance particulière de ces patients en raison du faible nombre d'inclusions dans les essais cliniques effectués jusqu'à présent. **Population pédiatrique:** en l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance, l'utilisation de Nplate n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune recommandation de posologie dans cette population ne peut être donnée. **Insuffisance hépatique:** le romiplostim ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7) sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque identifié de thrombose de la veine porte chez les patients présentant une thrombopénie, associée à une insuffisance hépatique, traitée par agonistes de la TPO. Si l'utilisation du romiplostim est jugée nécessaire, le taux de plaquettes doit être étroitement surveillé afin de minimiser le risque de complications thromboemboliques. **Insuffisance rénale:** aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée dans ces populations. Nplate doit être utilisé avec précaution chez ces patients. **CONTRE-INDICATIONS:** hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux protéines dérivées d'*E. coli*. **EFFETS INDESIRABLES:** a. **Résumé du profil de tolérance:** après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI et ayant reçu du romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, l'incidence globale des effets indésirables chez les patients traités par romiplostim était de 91,5% (248/271). La durée moyenne de traitement de cette population de patients était de 50 semaines. b. **Liste des effets indésirables:** les fréquences sont définies comme suit: Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) et Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$). Dans chaque classe de systèmes d'organes MedDRA et chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre d'incidence décroissant. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Fréquent: anomalies de la moelle osseuse, thrombopénie; Peu fréquent: anémie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, hyperleucocytose, splénomégalie, thrombocytémie, taux de plaquettes augmenté, taux de plaquettes anormal. **Affections cardiaques:** Peu fréquent: infarctus du myocarde, fréquence cardiaque augmentée. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: vertige. **Affections oculaires:** Peu fréquent: hémorragie conjonctivale, trouble de l'accommodation, cécité, trouble oculaire, prurit oculaire, larmoiement, œdème papillaire, troubles visuels. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent: nausées, diarrhée, douleur abdominale, constipation, dyspepsie; Peu fréquent: vomissement, hémorragie rectale, haleine odorante, dysphagie, reflux gastro-œsophagien, sang dans les selles, hémorragie buccale, inconfort gastrique, stomatite, décoloration des dents. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: fatigue, œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal, douleur, asthénie, pyrexie, frissons, réaction au site d'injection; Peu fréquent: hémorragie au site d'injection, douleur thoracique, irritabilité, malaise, œdème du visage, sensation de chaleur, sensation de nervosité. **Affections hépatobiliaires:** Peu fréquent: thrombose de la veine porte, augmentation des transaminases. **Infections et infestations:** Peu fréquent: grippe, infection localisée, rhino-pharyngite. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:** Fréquent: contusion. **Investigations:** Peu fréquent: pression artérielle augmentée, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation de la température corporelle, perte de poids, prise de poids. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Peu fréquent: intolérance à l'alcool, anorexie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Fréquent: arthralgies, myalgies, spasmes musculaires, douleurs des extrémités, douleurs du dos, douleurs osseuses; Peu fréquent: crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleur à l'épaule, tremblement musculaire. **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes):** Peu fréquent: myélome multiple, myélofibrose. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: céphalées; Fréquent: vertiges, parasthésies, migraine; Peu fréquent: clonies, dysgueusie, hypoesthésie, hypogueusie, neuropathie périphérique, thrombose du sinus transverse. **Affections psychiatriques:** Fréquent: insomnie; Peu fréquent: dépression, rêves anormaux. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: protéinurie. **Affections des organes de reproduction et du sein:** Peu fréquent: hémorragie vaginale. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Fréquent: embolie pulmonaire; Peu fréquent: toux, rhinorrhée, gorge sèche, dyspnée, congestion nasale, respiration douloureuse. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent: prurit, ecchymoses, rash; Peu fréquent: alopecie, réaction de photosensibilité, acné, dermatite de contact, peau sèche, œdème, érythème, rash exfoliatif, pousse des cheveux anormale, prurigo, purpura, rash papulaire, rash prurigineux, nodule cutané, odeur cutanée anormale, urticaire. **Affections vasculaires:** Fréquent: bouffées vasomotrices; Peu fréquent: thrombose veineuse profonde, hypotension, embolie périphérique, ischémie périphérique, phlébite, thrombophlébite superficielle, thrombose. c. **Description d'effets indésirables sélectionnés:** les effets listés ci-dessous ont été considérés comme reliés au traitement par romiplostim. **Thrombocytose:** après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 3 cas de thrombocytose ont été rapportés, n = 271. Aucune conséquence clinique associée à cette élévation du taux de plaquettes n'a été rapportée chez aucun des 3 patients. **Thrombopénie après arrêt du traitement:** après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 4 cas de thrombopénie après arrêt du traitement ont été rapportés, n = 271. **Progression de Syndromes Myélodysplasiques existants (SMD):** selon les données disponibles d'un essai clinique randomisé chez des sujets atteints de SMD, une augmentation numérique des cas de progression du SMD en LAM ainsi qu'une augmentation transitoire du nombre de cellules blastiques ont été observés chez les patients traités par romiplostim par rapport au placebo. Parmi les cas de progression de SMD en LAM qui ont été observés, les patients dont le SMD était classé initialement RAEB-1 étaient plus sujets à la progression en LAM par rapport au SMD à plus faible risque. La survie globale et la survie sans LAM ont été similaires à celles observées pour le placebo. Plus de décès hémorragiques ont été signalés dans le groupe placebo. Une réduction du risque des événements hémorragiques cliniquement significatifs et des recours à la transfusion plaquettaire ont été observés avec le traitement par romiplostim. **Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse:** dans les études cliniques, le romiplostim a été interrompu chez 4 patients sur 271 en raison de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse. La réticuline a été observée sur biopsie de moelle osseuse chez six autres patients. **Immunogénicité:** la production d'anticorps anti-romiplostim a été étudiée au cours des essais cliniques menés chez les patients adultes atteints de PTI. Bien que 5,8% et 3,9% des patients ont présenté des tests positifs au développement d'anticorps se liant respectivement au romiplostim et à la TPO, seuls 2 patients (0,4%) étaient positifs aux anticorps neutralisant l'activité du romiplostim; ces anticorps n'ont pas provoqué de réaction croisée avec la TPO endogène. Les deux patients se sont révélés négatifs aux anticorps neutralisant l'activité du romiplostim 4 mois après la fin du traitement. L'incidence des anticorps préexistants dirigés contre le romiplostim et la TPO était respectivement de 8,0% et 5,4%. Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Si vous soupçonnez la formation d'anticorps neutralisants, contactez Amgen pour que les tests immunologiques puissent être réalisés. **Effets indésirables issus des déclarations spontanées:** la fréquence des effets indésirables issus des déclarations spontanées, non rapportés au cours des essais cliniques, ne peut pas être estimée (Fréquence: non connue). Les effets indésirables spontanément rapportés incluent: Affections vasculaires: érythromalgie. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays Bas. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/08/497/005 et 007. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** 4 février 2009. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 30 mars 2012. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** médicament soumis à prescription médicale. **INFORMATION COMPLETE DISPONIBLE CHEZ:** Amgen s.a., avenue Ariane 5, 1200 Bruxelles, tél: +32(2)775.27.11.

Thérapies biologiques ciblées et cancer thyroïdien récidivant: enfin un standard thérapeutique?

Yassine Lalami

Clinique d'Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, ULB

Keywords: anaplastic – BRAF – cabozantinib – follicular – fosbretabulin – lenvatinib – medullary – papillary – RET – sorafenib – thyroid carcinoma – tyrosine kinase inhibitor – vandetanib

Le cancer de la thyroïde demeure une affection néoplasique rare, s'accompagnant généralement d'un bon pronostic en cas de prise en charge de tumeurs bien différenciées et localisées. Les formes indifférenciées, iodo-réfractaires et/ou métastatiques rapidement progressives s'accompagnent malheureusement d'un pronostic sombre, en grande partie devant l'absence de thérapies systémiques cytotoxiques efficaces. Cette situation semble clairement évoluer actuellement avec une meilleure connaissance génétique et moléculaire de ces tumeurs. Ceci a permis le développement de nombreuses thérapies biologiques, agissant pour la grande majorité par inhibition d'une activité tyrosine kinase impliquée dans le processus d'angiogenèse. Outre de nombreux essais cliniques de phase II très encourageants, certaines de ces molécules ont démontré leur intérêt clinique dans des études de phase III randomisées.

Introduction

Le cancer thyroïdien (CT) est rare, il ne représente qu'1% de l'ensemble des carcinomes. Son incidence a cependant progressé durant les 30 dernières années, en partie sous l'effet d'un dépistage plus actif, principalement aux dépens des petits cancers papillaires de bon pronostic (1). Le CT, caractérisé par une grande hétérogénéité histologique et clinique, se subdivise classiquement en trois groupes. Les cancers différenciés de la thyroïde (CDT), développés aux dépens de cellules folliculaires, sont les plus fréquents. Ils sont constitués par les cancers papillaires (CPT: 75-80%) et folliculaires (CFT: 10-15%). Les cancers anaplasiques (CAT) *de novo* ou développés à partir de tumeurs bien différenciées sont rares (1-2%) (2). Les formes médullaires (CMT: 8-10%) se développent à partir des cellules C para-folliculaires.

La prise en charge thérapeutique initiale repose principalement sur la chirurgie, l'administration d'iode radioactif (¹³¹I) et d'une hormonothérapie thyroïdienne à

visée suppressive (3). Les CDT sont de bon pronostic avec une évolution clinique souvent très favorable, la survie médiane à 10 ans étant au-delà de 90%. Dans les formes métastatiques avec lésions iodo-fixantes bien différenciées, le traitement par ¹³¹I peut encore permettre de ralentir la progression tumorale, voire dans une minorité de cas, d'obtenir une rémission complète. Les CT métastatiques sont considérés comme réfractaires quand les lésions ne fixent pas ou plus l'iode radioactif ou que la maladie continue d'évoluer malgré une activité cumulée élevée d'iode ¹³¹I (> 600mCi). Dans ces situations, les survies à 5 et 10 ans sont estimées à 45% et 10% respectivement.

Les métastases à distance (essentiellement pulmonaires et osseuses) surviennent chez moins de 10% des patients avec CDT et dans 50% des CMT et CAT. Leur traitement de première intention est l'administration de ¹³¹I et/ou la chirurgie. Les CMT et CAT ne sont pas sensibles au traitement par ¹³¹I. Le traitement par radiothérapie externe et/ou chimiothérapie cytotoxique (e.a adriamycine) présente un intérêt clinique très limité dans la prise en charge des formes métastatiques iodo-réfractaires, médullaires et anaplasiques, sans impact sur la survie (4).

Les CAT, *de novo* ou secondaires à une dé-différenciation cellulaire, sont à l'origine de près de 50% des décès liés aux cancers thyroïdiens, avec une survie médiane de l'ordre de 6 mois depuis le diagnostic initial, et une survie à 1 an de l'ordre de 10% (5).

Biologie moléculaire des cancers de la thyroïde

Durant les 15 dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension de la biologie

Tableau 1: Altérations génétiques et cancers thyroïdiens.

	CPT (%)	CFT (%)	CAT (%)	CMT (%)
Mutation RET	20	-	-	40-100
Ré-arrangement RET/PTC	13-43	-	-	-
Mutation B-RAF V600E	45	-	10-35	-
Gain copie BRAF	3	35	-	-
Mutation RAS	10	45	20	-
Amplification/mutation PI3K	3	6	10-40	-
Gain copie PI3K	12	28	-	-
Mutation P53	0-5	0-5	30-70	-
Réarrangement PAX8-PPARγ	-	30-60	-	-
PTEN	2	7	-	-
β-caténine	-	-	60	-

CPT: cancer papillaire de la thyroïde; CFT: cancer folliculaire de la thyroïde; CAT: cancer anaplasique de la thyroïde; CMT: cancer médullaire de la thyroïde

Tableau 2: Résultats d'études cliniques des thérapies biologiques ciblées dans les CDT.

Molécule	Auteur	N	RP (%)	ST > 6 mois (%)	SSPm (mois)
Sorafenib	Kloos (2009) (11)	41	15	56	15
	Keefe (2011) (12)	47	38	47	22
	Hoftijzer (2009) (13)	31	25	34	13
	Gupta-Abramson (2008) (14)	27	23	53	14
	Ahmed (2011) (15)	19	18	ND	ND
Vandetanib vs placebo	Leboulleux (2010) (16)	72	8,3	TCG 57%	11 vs 5,8: HR: 0,63
		73	5,5	TCG 42%	0,43-0,92
Lenvatinib (E7080)	Sherman (2011) (17)	58 *	50	46	13
Sunitinib	Cohen (2008) (18)	37	13	68	ND
	Goulart (2008) (19)	15	44 (FDG resp)	ND	ND
	Carr (2009) (20)	26	38	ND	ND
Pazopanib	Bible (2010) (21)	39	49	ND	12
Axitinib	Cohen (2008) (22)	45	31	38	18
Motesanib	Sherman (2008) (23)	93	14	33	10

* 17 pts avec thérapie VEGFR antérieure: ORR 41%

CDT: cancers différenciés de la thyroïde; RP: réponse partielle; ST: maladie stable; SSPm: survie sans progression médiane; TCG: taux de contrôle global; ND: non disponible

moléculaire des CT, avec l'identification de différentes altérations génétiques et anomalies de la méthylation cruciales dans le processus de carcinogenèse. Parmi ces altérations moléculaires, l'axe RET (*REarranged during Transfection*)/PTC-RAS-RAF-MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR, l'amplification du gène PAX8/PPAR γ et la surexpression de VEGF apparaissent essentiels dans l'activation de nombreux signaux de transduction intracellulaires des CT (6) (**Tableau 1**).

Des mutations ponctuelles de la kinase BRAF sont mises en

évidence dans 45% des CPT et 25% des CAT. La mutation BRAFV600E apparaît comme un facteur pronostique dans les CDT. De plus, cette mutation est considérée comme un marqueur prédictif significatif de rechute et de mortalité accrue dans les CDT (OR 2,71; 95% CI: 2,00-3,67, $p < 0,001$) (7).

Dans près de 50% des CFT, une mutation ponctuelle d'un des gènes RAS ou une translocation PAX8-PPAR gamma est décrite (8). Dans les cancers peu différenciés, on retrouve en outre des mutations des gènes RAS, β -caténine et du gène suppresseur de tumeur p53, les mutations BRAF étant peu fré-

quentes. La voie de PI3K est altérée (par mutation, amplification ou délétion) dans 3 à 12% des CPT, 6 à 28% des CFT et 12 à 42% des CAT. Enfin, l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) apparaît surexprimé dans les cancers peu différenciés et anaplasiques. Le VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) et l'oncogène MET sont fort impliqués dans la pathogenèse des CMT.

Les mutations du proto-oncogène RET sont retrouvées dans la quasi-totalité des cas héréditaires de CMT et dans près de 50% des cas sporadiques. De plus, la mutation M918T de ce gène est décrite comme un puissant facteur pronostique en termes de survie sans rechute à distance et de survie globale. En effet, la survie à 10 ans est estimée à 45% chez les patients porteurs de la mutation ponctuelle M918T, contre 90% en l'absence d'une telle mutation (9). Un réarrangement de RET (appelé RET/PTC) est rapporté dans 20% des cas de CPT.

Thérapies biologiques ciblées et cancers de la thyroïde

Ces progrès ont permis le développement de nombreuses études cliniques évaluant de nouvelles thérapies moléculaires, ciblant principalement le processus d'angiogenèse, avec des taux de réponse fort encourageants, de l'ordre de 30%, et surtout l'observation de longues périodes de stabilisation de la maladie (10) (**Tableaux 2-4**).

Cancers différenciés de la thyroïde (CDT)

Le sorafénib est un inhibiteur de kinases ciblant c-raf, B-raf, VEGF-R2-3, PDGF-Rb (*Platelet Derived Growth Factor Receptor*), Flt3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*) et c-kit. Son administration est orale à la dose de 800mg/j en continu. Kloos et al. ont évalué l'efficacité de cet agent parmi 56 patients (pts) avec un CT métastatique (41 CPT, 11 CFT et 4 CAT) (11). Parmi les 41 pts avec CPT, une réponse partielle (RP) et une stabilisation ≥ 6 mois (ST) ont été observées chez 6 pts (15%) et 23 pts (56%) respectivement. La survie médiane sans progression (SSP) était de 15 mois (95% CI: 10-27,5). Une diminution de la phosphorylation du VEGFR, d'ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*) et de l'expression de VEGF durant le traitement par sorafénib a été mise en évidence dans 4 biopsies tumorales. Le syndrome palmo-plantaire et la fatigue étaient les toxicités de grade 3 les plus fréquentes. La mutation BRAF a pu être détectée chez 17 pts (77%) parmi les 27 échantillons analysés.

Récemment, une étude de phase II présentée à l'ASCO 2011 fut la première à rapporter des données de survie globale du sorafénib parmi 47 pts porteurs de CDT iodo-réfractaire (12). Le taux de RP fut de 38%, avec un taux de ST à 47%, une SSP de 96 semaines et une survie globale (SG) de 141 semaines.

De plus, une analyse mutationnelle complète a été réalisée parmi 31 cas de CDT, mettant en évidence la présence d'au moins une mutation, incluant BRAF (21 cas; 45%), RAS (n = 9; 19%), RET (n = 5; 11%) et PIK3CA (n = 4; 9%). Les résultats de trois autres études de phase II avec le sorafénib dans les CDT sont repris dans le **tableau 2** avec des résultats fort similaires (13-15). Une vaste étude internationale randomisée de phase III sorafénib vs placebo en double aveugle dans les CDT iodo-réfractaires progressifs, avec cross-over en cas de progression, se poursuit actuellement (étude DECISION; NCT00984282). Le vandetanib (VAN) est un inhibiteur mixte de l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'EGF, VEGF et de RET. Son administration est orale à la dose de 300mg/j en continu. Son efficacité clinique a été investiguée dans les CDT récidivants, lors d'un essai randomisé (1:1) en double aveugle portant sur 145 pts (16). Malgré un taux de réponse médiocre [8,3% vs 5,4%; 95% CI: 1,57 (0,42-5,81), p = 0,501], une amélioration significative de la SSP fut observée en faveur du groupe vandetanib (11 mois vs 5,8 mois; HR: 0,63; 95% CI: 0,43-0,92; p = 0,008). Aucune différence concernant la SG n'a été observée (p = 0,8). Les toxicités, tous grades, les plus fréquentes furent: diarrhées (74% vs 17%), fatigue (23% vs 18%), nausées (25% vs 15%), hypertension (34% vs 6%), anorexie (26% vs 14%), rash (25% vs 4%). A noter cependant un allongement de l'espace QTc asymptomatique chez 23% des pts traités par VAN. Enfin, une réduction des doses a été nécessaire chez 22% des pts contre 3% des pts du bras placebo.

Le lenvatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant VEGFR 1-3, FGFR 1-4, RET, c-KIT et PDGFR β , a été testé dans le cadre d'une étude de phase II portant sur 58 pts avec CDT progressif (17), à la dose orale de 24mg/j en continu. Le taux de RP confirmée fut de 50% (95% CI: 37-63). Un élément important fut l'observation d'un taux de réponse de 41% parmi 17 pts ayant été traités préalablement par une autre thérapie anti-VEGFR. Enfin, la SSP médiane fut estimée à 12,6 mois (95% CI: 10,4-14,1). Les toxicités les plus fréquentes furent: hypertension artérielle (64%; grade 3: 4%), fatigue (55%; grade 3: 7%), diarrhée (45%; grade 3: 5%), inappétence (44%; grade 3: 2%), perte de poids (43%; grade 3: 4%) et protéinurie (39%; grade 3: 7%). Cinq pts ont présenté une toxicité de grade 4 (8,6%). Ces toxicités ont nécessité une réduction de dose chez 35% des pts, alors que pour 23%, le traitement a dû être interrompu. Actuellement, une étude de phase III randomisée E7080 vs placebo est en cours (NCT01321554).

D'autres agents inhibiteurs de tyrosine kinase tels que le sunitinib, l'axitinib, le pazopanib et le motesanib ont également fait l'objet d'études de phase II dans les CDT, avec des taux de réponse variant de 13 à 49%, et une SSP entre 10 et 18 mois (**Tableau 2**) (18-23).

Tableau 3: Résultats d'études cliniques des thérapies biologiques ciblées dans les CMT.

Molécule	Auteur	N	RP (%)	ST > 6 mois (%)	SSPm (mois)
Sorafenib	Lam (2010) (24)	16	6,3	87,5	18
	Ahmed (2011) (15)	15	25	ND	ND
Vandetanib	Wells (2010) (25)	30 (hered)	20	53	28
	Robinson (2010) (26)	19	16	53	ND
Vandetanib vs placebo	Wells (2010) (27)	231 100	45 13	ND ND	30,5 vs 19,3 mois: (HR:0,46 0,31-0,69)
Cabozantinib (XL184)	Kurzrock (2011) (28)	37	29	41	ND
Sunitinib	De Souza (2010) (29)	25	35	57	7
	Cohen (2008) (18)	6	0	83	ND
Axitinib	Cohen (2008) (22)	11	18	18	ND
Motesanib	Schlumberger (2009) (30)	91	2	48	12

CMT: cancers médullaires de la thyroïde; RP: réponse partielle; ST: maladie stable; SSPm: survie sans progression médiane; ND: non disponible

Cancers médullaires de la thyroïde (CMT) (Tableau 3)

Le bénéfice clinique potentiel du sorafenib dans le CMT de forme sporadique a été évalué dans une étude de phase II portant sur 16 pts (24). Le taux de RP fut de 6,3% (95% CI: 0,2-30,2) et 88% des pts ont présenté une ST de plus de 6 mois (95% CI: 61,7-99,5). La SSP médiane fut de 17,9 mois. Une réponse biologique fut observée dans la majorité des cas et des mutations de RET furent mises en évidence chez 10 pts parmi les 12 cas de CMT sporadique analysés (83%).

Le vandetanib a été étudié initialement dans une étude de phase II portant sur 30 pts porteurs d'un CMT métastatique dans sa forme héréditaire, traités à la dose 300mg/j (25). Une RP a été rapportée chez 20% des pts, alors que 53% ont présenté une ST \geq 24 semaines. A la dose de 300mg/jour, cette molécule a été bien tolérée avec comme toxicités principales un rash cutané, de la fatigue, des nausées et des diarrhées. Des résultats fort similaires ont été observés dans une étude menée par Robinson et al. parmi 19 pts porteurs de CMT métastatique héréditaire, traités avec une dose moindre de VAN (100mg/j) (26). Les taux de RP et ST d'au moins 6 mois furent

de 16% (95% CI: 3,4-39,6) et 53% respectivement, avec un profil de toxicité similaire aux études précédentes.

Suite à ces essais concluants, le groupe de Wells et al. a dirigé la première étude clinique de phase III randomisée (2:1) en double aveugle vs placebo chez 331 pts avec CMT récidivant (formes sporadiques et héréditaires) dont les résultats furent publiés récemment (étude ZETA) (27). Une amélioration significative de la SSP a été observée en faveur du groupe VAN (30,5 vs 19,3 mois; HR: 0,46; 95% CI: 0,31-0,69; p = 0,0001). De plus, le taux de réponse global était aussi en faveur du bras VAN (45% vs 13%; p < 0,0001), ainsi que le taux de contrôle global (p = 0,001), la réponse biologique de la calcitonine (69% vs 3%; p < 0,0001), du CEA (52% vs 2%; p < 0,0001) et enfin la durée de contrôle des symptômes liés à la maladie (7,85 vs 3,25 mois; p < 0,0001). Une corrélation a pu être établie entre le taux de réponse et le génotype RET. La mutation M918T fut la plus fréquemment décrite parmi les cas de mutations RET (142/155; 92%). Parmi les cas de CMT sporadiques avec mutation M918T (n = 101), le taux de RP fut de 54,5% contre 32% dans les cas où cette mutation était absente ou inconnue (n = 103). Les effets secondaires, tous grades confondus, furent dans

le bras VAN: diarrhée (56%), rash (45%), nausées (33%), hypertension artérielle (32%) et céphalée (26%). Les réductions de dose furent plus fréquentes dans le groupe VAN (35% versus 3%). De plus, l'interruption du traitement pour cause de toxicités fut plus fréquente dans le bras expérimental: 28 pts (12%) vs 3 pts du groupe placebo. Ces taux sont considérés comme bas au vu de la durée médiane de traitement estimée à 21 mois. Dix-neuf pts (8%) ont présenté un allongement de l'espace QTc de grade 3, mais aucun cas de torsades de pointes n'a été rapporté. Les auteurs rapportent 5 cas de décès dans le groupe VAN contre 2 dans le bras placebo.

pliqué dans les mécanismes de résistance aux thérapies anti-VEGF). Kurzrock et al. ont rapporté des données d'efficacité dans un sous-groupe de 37 pts avec CMT métastatique, parmi 85 pts avec tumeurs solides traités dans une phase I (28). Signalons que 20 pts avec CMT avaient reçu un traitement systémique antérieurement, dont 16 cas déjà traités par un inhibiteur de tyrosine kinase (y compris un inhibiteur de RET). Parmi 35 pts évaluable, une RP confirmée selon RECIST a été observée chez 10 pts (29%; 95%CI: 15-45). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte. De plus, une stabilisation \geq 6 mois a été observée chez 15 pts (41%). Les réponses cliniques ont

Tableau 4: Résultats d'études cliniques des thérapies biologiques ciblées dans les CAT.

Molécule	Auteur	N	RP (%)	ST > 6 mois (%)	SSPm
Imatinib	Ha (2010) (31)	11	25	50	SSP à 6 mois: 27% SG à 6 mois: 46%
Sorafenib	Nagaiiah (2009) (32)	16	13	27	1,5
CA4P + carboplatine + paclitaxel (CA4P +C/P) vs carboplatine/ paclitaxel (C/P)	Sosa (2011) (33)	55 25	ND	ND	SSP: ND SG à 1 an: 27 mois SG à 1 an: 9 mois

CAT: cancers anaplasiques de la thyroïde; RP: réponse partielle; ST: maladie stable; SSPm: survie sans progression médiane; SG: survie globale; ND: non disponible

Actuellement, le vandetanib est la première thérapie biologique ciblée enregistrée par la FDA dans le traitement du CMT progressif, avec atteinte métastatique menaçante. Une bonne évaluation du ratio risques/bénéfices avec monitoring étroit sur base de l'ECG et des électrolytes est recommandée préalablement.

Il est important de signaler qu'aucune des études avec le vandetanib n'a pu démontrer une amélioration de la survie globale. La raison principale réside dans le fait que ces études randomisées permettaient un cross-over vers la molécule expérimentale en cas de progression dans le bras placebo. Cependant, le vandetanib est la première thérapie systémique à avoir démontré une amélioration significative de la SSP dans des essais randomisés vs placebo, aussi bien pour les CDT que pour les CMT, pour lesquels aucune thérapie systémique standard n'est disponible en situation métastatique.

Le cabozantinib est un inhibiteur tyrosine kinase ciblant VEGFR2, RET et MET (récepteur tyrosine kinase pouvant être im-

été observées indifféremment chez les pts avec ou sans mutation de RET. Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquemment observées furent fatigue (10%), syndrome palmo-plantaire (10%), majoration lipase (9%), diarrhée (7%), majoration amylase (5%), perte de poids et perturbations GOT et GPT (3%), hypertension et hypocalcémie (2%). Notons que parmi les 15 cas où la mutation M918T a été mise en évidence, 12 pts ont bénéficié du cabozantinib sous forme de réponse objectivable ou de stabilisation de la maladie (durée de traitement entre 6 et 38 mois).

Une étude de phase III comparant le cabozantinib à un placebo chez des pts avec CMT métastatique vient de s'achever (étude EXAM; NCT00704730). Les résultats préliminaires mettent en évidence une amélioration significative de la SSP en faveur du groupe cabozantinib: 11,2 mois versus 4 mois (HR: 0,28; 95% CI: 0,19-0,40; p < 0,0001) (www.exelixis.com). Cet essai ne permettant pas de cross-over en cas de progression devrait

pouvoir fournir ultérieurement des données solides concernant l'impact de cet agent sur la survie globale.

Cancers anaplasiques de la thyroïde (CAT)

Outre quelques données avec l'imatinib et le sorafenib dans le cadre de petites séries dans des études de phase II (31, 32), très peu de données cliniques existent quant à l'efficacité potentielle des thérapies moléculaires, avec un besoin criant de progrès thérapeutiques dans ce groupe de tumeurs rares, rapidement progressives et létales (**Tableau 4**).

le moment du consentement et celui de la randomisation, témoignant de la virulence de cette pathologie rare. Enfin, la combinaison CA4P + chimiothérapie a été bien tolérée dans l'ensemble, l'hypertension de grades 1-2 et la neutropénie de grades 3-4 étant plus fréquentes dans le bras expérimental.

Deux études de phase II sont en cours actuellement, testant le sorafenib en monothérapie et la combinaison du bevacuzimab avec la doxorubicine (NCT00126568, NCT00804830) dans les CAT récidivants.

Tableau 5: Corrélation entre génotype RET et sensibilité à divers inhibiteurs de RET dans le CMT.

IC ₅₀ (nM)				
Inhibiteur	RET wild-type	RET C634R	RET V804L	RET M918T
Axitinib	50	130	> 5.000	2.350
Motesanib	150	250	> 5.000	1.870
Sorafenib	30	60	390	430
Sunitinib	13	70	40	360
Vandetanib	60	110	> 5.000	560
DP-2490	0,4	10	30	86
DP-3636	0,1	0,7	1,4	10

Adapté d'après Gramza AW et al. ASCO 2010 (37)

Les résultats définitifs de la plus grande étude prospective randomisée réalisée à ce jour dans les CAT, incluant des pts ayant été traités par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie, ont été présentés à l'ASCO 2011 (33). Cet essai a comparé l'efficacité clinique d'une combinaison de combréstatatine A4 (fosbretabuline) (CA4P) IV 60mg/m² hebdomadaire et carboplatine IV AUC 6 - paclitaxel IV 200mg/m² trihebdomadaire (CA4P+C/P) (n = 55) versus une chimiothérapie seule (C/P) (n = 25). La combréstatatine A4 est une molécule présentant une analogie structurale avec la colchicine qui possède à la fois des propriétés cytotoxiques et anti-angiogéniques par son action sur la tubuline des cellules endothéliales. La survie médiane fut de 5,2 mois chez les patients traités par CA4P + chimiothérapie et de 4,0 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR: 0,65; 95% CI: 0,38-1,10). Ces résultats suggèrent donc une réduction de 35% du risque de décès. Le taux de survie globale à 1 an est de 27% contre 9% respectivement (p = 0,065). Dans le groupe des patients de moins de 65 ans (n = 35), la survie médiane fut de 10,9 mois dans le groupe CA4P contre 3,1 mois dans le groupe contrôle (HR: 0,38; 95% CI: 0,16-0,88; p = 0,02). De plus, un avantage de survie fut aussi observé en faveur des pts avec tumeurs de plus de 6cm (n = 41): 5,7 vs 3,9 mois (HR: 0,51; 95% CI: 0,22-1,19). Cette étude fut clôturée prématurément par manque de recrutement. Notons que 31 pts décédèrent entre

Perspectives

Devant les progressions tumorales et résistances thérapeutiques, de nouvelles molécules sont en cours d'investigation clinique (ciblant notamment mTOR, PI3K, Src...), soit dans le cadre d'un usage séquentiel, soit en combinaison avec d'autres thérapies moléculaires. De nombreuses études évaluant l'efficacité de l'everolimus (anti-mTOR) en monothérapie ou en combinaison avec le sorafenib dans les CT progressifs se poursuivent actuellement (NCT01263951, NCT01118065, NCT01164176).

Des résultats encourageants ont été publiés dans le cadre d'un essai de phase I associant le sorafenib et le tipifarnib (anti-RAS) chez 15 pts avec CDT et 10 CMT (34). Parmi les patients avec CDT, 7% de RP, 86% de stabilisation. Dans le groupe CMT, un taux de réponse partielle de 50% et une stabilité de la maladie chez 50% ont été rapportés. La SSP médiane fut de 20 mois pour les CDT et 15 mois pour les CMT. La survie globale médiane n'a pas été atteinte dans les deux groupes histologiques, mais à 2 ans, la survie globale était de 79% et 88% respectivement. Une autre étude de phase I/II a combiné le bortezomib (B) avec le vandetanib (V) chez 21 pts avec CMT métastatique progressif (35). Les résultats de la phase I ont été publiés avec un schéma associant B à la dose 1,3mg/m² J1, 4, 8 et 11 et V 300mg/j en continu. Ce schéma est apparu efficace avec 29% de RP et 47%

de ST (avec 35% de ST supérieur à 6 mois). Cette combinaison a été dans l'ensemble bien tolérée, avec comme toxicités de grade 3: hypertension (24%), fatigue (19%), thrombocytopenie (10%) et diarrhée (10%).

L'observation dans les études cliniques de taux de stabilisation de longue durée (30-50%), comme meilleure réponse clinique, doit faire reconsidérer les critères d'évaluation de réponse selon RECIST. En effet, ces critères pourraient être inadéquats dans l'évaluation de réponse suite à l'usage de ces thérapies qui doivent être plutôt considérées comme des agents cytostatiques (36). Devant le caractère souvent indolent de ces maladies métastatiques (rappelons la SSP de 19 mois du groupe placebo de l'étude ZETA), seuls les patients présentant une maladie rapidement progressive et/ou symptomatique devraient être éligibles pour ces molécules dans le cadre d'études cliniques. De plus, la survie globale comme objectif primaire d'études cliniques randomisées apparaît raisonnable essentiellement pour des tumeurs fulminantes telles que les formes anaplasiques.

Il existe par ailleurs un besoin urgent d'identification de marqueurs prédictifs de réponse. Il a été établi que le taux d'inhibition de la kinase RET différait selon le génotype RET et le type d'inhibiteur de tyrosine kinase administré (37) (**Tableau 5**). De plus, des études cliniques translationnelles basées prospectivement sur une classification génotypique et non plus histologique devraient être privilégiées dans le futur, couplées à des analyses pharmaco-génomiques. Une étude de phase II portant sur un inhibiteur de MEK1 et 2 (AZD6244) chez 32 pts avec CPT a mis en évidence une SSP de 32 semaines (95%CI: 30-34 sem.) dans le groupe de pts avec tumeurs BRAF V600E muté, contre une SSP de 11 semaines (95%CI: 6-16 sem.) dans le groupe BRAF non muté (38).

Conclusions

Les thérapies anti-angiogéniques représentent un progrès considérable dans la prise en charge des cancers thyroïdiens récidivants, inéligibles pour un traitement par iode radioactif ou tout autre traitement locorégional. Les résultats d'efficacité en phase II, et plus récemment pour la survie suite aux études de phase III, sont largement supérieurs à ceux obtenus historiquement avec la chimiothérapie. Ces données permettent de placer notamment les CDT et CMT parmi des carcinomes tels que le mélanome, le cancer rénal à cellules claires, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), pour lesquelles l'efficacité médiocre de la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle contraste remarquablement avec le bénéfice clinique majeur des thérapies biologiques ciblées.

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;59(4):225-49.
- Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-11.
- Vini L, Harmer C. Management of thyroid cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:407-14.
- Gottlieb JA, Hill CS Jr. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 1974;290:193.
- Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:17-44.
- Eberhardt NL, Grebe SKG, McIver B, Reddi HV. The role of the PAX8/PPAR fusion oncogene in the pathogenesis of follicular thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:50-6.
- Kebebew E, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence of prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246:466-70.
- Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. Ras point mutations and PAX8-PPAR-gamma rearrangement for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2318-26.
- Schilling T, Burck J, Sinn HP, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG->ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2001;95:62-6.
- Sherman SI. Targeted therapy for thyroid cancer. *Biochem Pharma* 2010;80:592-601.
- Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;10:1675-84.
- Keefe SM, Troxel AB, Rhee S, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011;(suppl 29):abstract 5562.
- Hoftijzer H, Heemstra K, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161:923-31.
- Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4714-9.
- Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol* 2011;165(2):315-322.
- Leboulleux S, Bastholt L, Krause TM, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer (papillary or follicular; DTC): a randomized double blind phase III trial. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 8):viii315:abstract 1008.
- Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol* 2011;(suppl 29):abstract 5503.
- Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:abstract 6025.
- Goulart B, Carr L, Martins R, et al. Phase II study of sunitinib in iodine refractory, well-differentiated thyroid cancer (WDTC) and metastatic medullary thyroid carcinoma (MTC). *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):abstr 6062.
- Carr L, Goulart B, Martins R, et al. Phase II trial of continuous dosing of sunitinib in advanced, FDG-PET avid, medullary thyroid carcinoma (MTC) and well-differentiated thyroid cancer (WDTC). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):abstr 6056.
- Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radio-iodine refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010;11(10):962-72.
- Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4708-13.
- Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008;359(1):31-42.
- Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2323-30.
- Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72.
- Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2664-71.
- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-41.
- Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2660-6.
- De Souza JA, Buisaidi N, Zimrin A, et al. Phase II trial of sunitinib in medullary thyroid cancer (MTC). *J Clin Oncol* 2010;28(suppl):15:abstr 5504.
- Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3794-801.
- Ha HT, Lee JS, Urba S, et al. Phase II trial evaluating imatinib (I) in patients (pts) with anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):abstr 6057.
- Nagaiah G, Fu P, Wasman JK, et al. Phase II trial of sorafenib (bay 43-9006) in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid (ATC). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):abstr 6058.
- Sosa JA, Elisei R, Jarzab C, et al. A randomized phase II/III trial of a tumor vascular disrupting agent fosbretabulin tromethamine (CA4P) with carboplatin (C) and paclitaxel (P) in anaplastic thyroid cancer (ATC): final survival analysis for the FACT trial. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 5502.
- Cabanillas ME, Kurzrock R, Sherman SI, et al. Phase I trial of combination sorafenib and tipifarnib: the experience in advanced differentiated thyroid cancer (DTC) and medullary thyroid cancer (MTC). *J Clin Oncol* 2010;28(suppl 15):abstr 5586.
- Gramza AW, Wells SA, Balasubramanian S, et al. Phase I/II of vandetanib and bortezomib in adults with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: phase I results. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 5565.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- Gramza AW, Patterson J, Peters J, et al. Activity of novel RET inhibitors against RET genotypes associated with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl 15):abstr 5559.
- Lucas AS, Cohen EE, Cohen RB, et al. Phase II study and tissue correlative studies of AZD6244 (ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma (RPTC) and papillary thyroid carcinoma (PTC) with follicular elements. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl 15):abstr 5536.

Reçu: 30/01/2012 – Accepté: 02/03/2012

Jouer le long terme et la qualité de vie avec le dasatinib (Sprycel®)

Jan Van Ham

Pour les patients avec LMC en phase chronique ou accélérée pour lesquels une indication de changement thérapeutique apparaît, nous disposons de deux TKI de deuxième génération, le dasatinib étant de plus approuvé dans le traitement de la LMC en phase de crise blastique. Leur efficacité ne fait plus de doute, mais aucune étude comparative directe n'a été effectuée entre ces deux TKI. Le choix se portera alors en tenant compte d'autres critères, comme la stabilité de la réponse ou encore l'adhérence et le profil de tolérance.

De l'importance des critères de réponse

Plus la réponse est importante et précoce, meilleure est la survie lorsque l'on propose un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) en cas de leucémie myéloïde chronique. «*Ce qui semble logique, remarque Martin Müller (Mannheim), car plus l'inhibition est profonde, plus le risque de persistance de clones diminue.*» Dans les faits, on constate une différence significative de survie lorsqu'on obtient une CCyR à 6 et à 12 mois (1), un taux de métaphases Ph+ nul à 6 mois (2) ou un taux de transcrits BCR-ABL < 10% à 3 mois, une MMR ≤ 10% à 3 mois ou un taux de métaphases ≤ 35% à 3 mois (3).

Dans ce contexte, DASISION a apporté des informations importantes puisqu'après 2 ans, le dasatinib permet à un nombre significativement plus élevé de patients d'atteindre une MMR (64% versus 46%; $p < 0,001$) ou une CCyR (85% contre 82%), le délai moyen pour obtenir une MMR étant de 15 mois sous dasatinib contre 36 mois sous imatinib, et le délai pour atteindre une CCyR de 3,2 mois contre 6 mois (4). «*L'avantage de la MMR est qu'elle peut être analysée sur simple prélèvement sanguin, la CCyR nécessitant une biopsie médullaire*», signale Müller.

Ces derniers résultats ont justifié une révision de la notion de réponse suboptimale par EuroLeukemiaNet, «*révision dont les conclusions seront apportées sous peu et qui vont probablement souligner à quel point il est important de la déceler tôt.*»

Stabilité de la réponse

Une autre notion récente mérite d'être approfondie, à savoir la stabilité de la réponse, qu'elle soit exprimée en CCyR (5), en MMR (6) ou en rapport BCR-ABL/ABL (7). Dans ce cadre, on sait qu'un nombre substantiel de patients sous imatinib qui

ont obtenu une CCyR (82% des patients) la perdent avec le temps (17% d'entre eux), 78% seulement des patients atteignant ensuite une MMR (8). Or l'échec d'un traitement entraîne une chute considérable de la survie sous imatinib (9), tandis que la perte d'une CCyR, la perte d'une CHR et l'acquisition d'aberrations cytogénétiques sont les seuls facteurs prédictifs indépendants d'une PFS (10). Ceci n'est pas observé avec les TKI de deuxième génération qui induisent une réponse cytogénétique durable (11, 12). Mieux, remplacer précocement l'imatinib par le dasatinib en cas d'échec augmente significativement les chances d'obtenir une CCyR (13), ce qui allonge considérablement la survie sans progression. Le même constat vaut pour le nilotinib (12). Enfin, DASISION (4) et ENESTnd (12), qui ont comparé directement les TKI de deuxième génération à l'imatinib en première ligne thérapeutique, ont montré qu'ils permettent une réponse plus rapide et plus profonde et donc une meilleure survie sans progression à 2 ans que l'imatinib, «*ce qui nous fait supposer qu'ils réduisent également le risque de progression vers les phases avancées*», signale Juan Luis Steegmann (Madrid).

Remplacer précocement l'imatinib par le dasatinib en cas d'échec augmente significativement les chances d'obtenir une CCyR, ce qui allonge considérablement la survie sans progression.

Encore faut-il maintenir cette CCyR, les variables associées au risque de perte de CCyR étant la multiplication par deux du rapport BCR-ABL/ABL lorsqu'il est > 0,05% (RR = 6,9; $p = 0,001$) et le développement de mutations dans le domaine kinase (RR = 14,4; $p < 0,0001$) (15).

Enfin, la stabilité de la MMR est un autre élément capital, la perte de CCyR étant rare lorsqu'une MMR est obtenue à au moins 3 reprises (4%), alors qu'elle atteint 21% en cas de

MMR instable et 33% en l'absence de MMR lorsqu'une CCyR a perduré au moins 12 mois (16). «Ceci n'est pas sans intérêt lorsqu'on connaît l'importance d'une durée minimale de 12 mois de maintien d'une MMR sur la probabilité de PFS (5)», poursuit-il. Dans cette optique, DASISION une fois encore a montré le bénéfice que peuvent tirer les patients d'un traitement de première ligne par dasatinib: 97% obtiennent la MMR à 24 mois contre 92,4% sous imatinib (4). La même remarque vaut pour l'obtention d'une CMR dont on sait aussi qu'elle conditionne positivement l'obtention d'une PFS (5).

Quelles implications pour le patient?

La tolérance au traitement est un élément clé dans la poursuite du traitement, et cette tolérance est différente selon les TKI, celle de l'imatinib se marquant essentiellement en début de traitement par des troubles gastro-intestinaux (17) et une cardiotoxicité difficile à anticiper (18). Pour ces patients intolérants, le dasatinib est une belle alternative car il permet une MCyR chez 77% des patients, une CCyR chez 67% et une MMR chez 43% des patients évaluable (11). Quant au profil de tolérance en première ligne thérapeutique, il est nettement en faveur du dasatinib, sauf pour le risque de thrombocytopénie (5). En ce qui concerne les effusions pleurales, si elles sont le plus souvent bénignes (0,8% de grade 3 et aucune de grade 4), et d'une durée moyenne de 50 jours, elles n'entraînent que rarement un arrêt thérapeutique (1,5%) et ne pénalisent pas les chances d'obtenir une CCyR ou une MMR (5). Administré en deuxième ligne, il n'entraîne également que peu d'effets secondaires, qu'ils soient de type hématologique ou non, ces effets secondaires se manifestant essentiellement au cours des deux premières années (11).

«Enfin, signale Massimo Breccia (Sapienza, Rome), aucun patient sous dasatinib n'a développé à ce jour d'hypertension artérielle pulmonaire dans les études cliniques (4), les données de pharmacovigilance de BMS faisant état entre juin 2006 et juin 2011 de 12 cas confirmés aux Etats-Unis sur 32.882 patients traités.» Le nilotinib semble également particulièrement sûr, même si l'on a enregistré dans les études précliniques un risque de diabète qui a conduit à l'exclusion des essais cliniques en première ligne des diabétiques non contrôlés (12), tandis qu'un petit nombre de patients a développé des troubles occlusifs artériels périphériques (14).

«Enfin, aucun patient sous dasatinib n'a développé à ce jour d'hypertension artérielle pulmonaire dans les études cliniques, les données de pharmacovigilance de BMS faisant état entre juin 2006 et juin 2011 de 12 cas confirmés aux Etats-Unis sur 32.882 patients traités.»
Massimo Breccia (Sapienza, Rome)

«Cependant, dans la mesure où il s'agit d'une maladie chronique, nous devons aussi nous assurer d'une bonne adhérence thérapeutique, souligne le Pr Lucien Noens (UZ Gent). Et celle-ci

est particulièrement basse, comme nous avons pu le déterminer dans une étude de suivi réalisée par notre service au départ de données fournies par 30 centres belges et qui montre que 14,2% seulement des patients sont parfaitement adhérents à 90 jours (19)!» Les principaux facteurs de risque de non-adhérence sont l'âge, le délai depuis le moment du diagnostic, la durée du traitement sous imatinib, le fait de vivre seul et la moins bonne perception par le malade de la gravité de son état. «Enfin, quand on sait que 34,6% du risque de non-adhérence sont attribuables à l'attitude du médecin, on imagine aisément le travail qu'il nous reste à faire sur nous-mêmes», conclut-il, d'autant que l'on sait qu'une marge de non-adhérence > 10% grève considérablement les chances d'obtenir une MMR (19, 20).

«Enfin, la perte d'adhérence génère des coûts de prise en charge de la maladie nettement supérieurs à ce que l'on constate en cas d'adhérence optimale (21, 22), un constat que l'on peut mettre en parallèle à celui d'une étude, certes limitée en nombre, mais qui montre que le risque de faible adhérence en deuxième ligne thérapeutique est deux fois plus important sous nilotinib que sous dasatinib (23).»

Quoi qu'il en soit, même excellente, cette adhérence peut et doit encore être améliorée. Plusieurs techniques comportementales de groupe ont été développées à cet effet (Care Club, Happy Club,...) (24). Mais elles n'ont d'efficacité que si elles prennent en compte les effets secondaires des traitements grâce à des échelles de qualité de vie qui peuvent permettre le cas échéant de déterminer le moment idéal pour changer de thérapeutique (25). «Il ne faut pas attendre le stade d'intolérance pour passer de l'imatinib à un TKI de deuxième génération», conclut Agnès Guerci-Bresler (Nancy).

Références

1. Jabbour E, et al. Blood 2011;118(17):4541-6.
2. Leukemia 2012 Mar 26. doi: 10.1038/leu.2012.85. [Epub ahead of print].
3. Marin D, et al. J Clin Oncol 2012;30(3):232-8.
4. Kantarjian H, et al. Blood 2012;119(5):1123-9.
5. Kantarjian H, et al. Cancer 2008;112(4):837-45.
6. Press R, et al. Clin Cancer Res 2007;13(20):6136-43.
7. Branford S, et al. Blood 2012;119(18):4264-71.
8. Hughes T, et al. Blood 2010;116(19):3758-65.
9. Kantarjian H, et al. Cancer 2007;109(8):1556-60.
10. Marin D, et al. Blood 2008;112(12):437-44.
11. Shah N, et al. Haematologica 2010;95(2):232-40.
12. Kantarjian H, et al. Blood 2011;117(4):1141-5.
13. Quintás-Cardama A, et al. Cancer 2009;115(13):2912-21.
14. Kantarjian H, et al. Lancet Oncol 2011;12(9):841-51.
15. Marin D, et al. Br J Haematol 2009;145(3):373-5.
16. Palandri F, et al. Clin Cancer Res 2009;15(3):1059-63.
17. O'Brien S, et al. N Engl J Med 2003;348(11):994-1004.
18. Atallah E, et al. Blood 2007;110(4):1233-7.
19. Noens L, et al. Blood 2009;113(22):5401-11.
20. Marin D, et al. J Clin Oncol 2010;28(14):2381-8.
21. Darkow T, et al. Pharmacoeconomics 2007;25(6):481-96.
22. Halpern C, et al. J Clin Outcomes Manag 2009;16:215-23.
23. Yood M, et al. Curr Med Res Opin 2012;28(2):213-9.
24. Moon J, et al. Med Oncol 2012;29(2):1179-85.
25. Pinilla-Ibarz J, et al. Cancer 2011;117(4):688-97.

ARTICLES RECENTS EN HEMATOLOGIE ET ONCOLOGIE

Heidi Van de Keere

Dans cette rubrique, la rédaction présente brièvement des études originales parues dans de grandes revues médicales internationales.

Tomodensitométrie durant l'enfance et risque de cancer ultérieur

L'utilisation de la tomodensitométrie chez l'enfant augmente le risque de leucémie et de tumeurs cérébrales au cours des années suivantes. Les risques absolus cumulés sont en réalité limités. Toutefois, les chercheurs recommandent de minimiser les doses de rayonnement et d'envisager si possible des procédures alternatives.

L'imagerie par tomodensitométrie est une technique diagnostique précieuse, et le nombre d'applications cliniques ne cesse de croître. L'utilisation de cette méthode a dès lors connu une forte augmentation ces dix dernières années. Si l'avantage immédiat pour le patient peut être considérable, de plus en plus d'inquiétudes sont formulées quant aux doses de rayonnement relativement élevées utilisées lors de cet examen. Des experts ont établi des modèles de projection de risques pour estimer le risque de cancer potentiel au cours des années qui suivent une tomodensitométrie. Leurs données reposent principalement sur des études menées auprès de survivants des bombes atomiques tombées sur le Japon. Ces études ont été critiquées sur la base du principe que les deux situations sont difficilement comparables. Mark Pearce et une équipe de recherche internationale ont réalisé une étude de cohorte rétrospective où ils ont inclus des patients sans antécédents de cancer qui ont subi pour la première fois une tomodensitométrie dans plusieurs hôpitaux britanniques entre 1985 et 2002, avant l'âge de 22 ans.

Au cours du suivi, une leucémie a été constatée chez 74 patients sur 178.604 et 135 patients sur 176.587 ont développé une tumeur au cerveau. Les auteurs ont noté un rapport positif entre les doses de rayonnement de tomodensitométrie d'une part et le risque de leucémie ou de tumeurs cérébrales d'autre part. L'incidence de la leucémie a augmenté en cas de dose de rayonne-

ment d'au moins 30mGy sur la moelle osseuse et les auteurs ont constaté une augmentation significative de l'incidence des tumeurs cérébrales à partir d'une dose de rayonnement de 50mGy dans le cerveau. Compte tenu des doses traditionnellement utilisées depuis 2001, les auteurs indiquent que 2 à 3 tomodensitométries de la tête chez des enfants de moins de 15 ans peuvent tripler le risque de tumeur cérébrale, tandis que 5 à 10 peuvent tripler le risque de leucémie. Etant donné que ces formes de cancer sont relativement rares, les risques absolus cumulés restent en fait limités: au cours des dix ans suivant un premier scanner chez des enfants de moins de 10 ans, 1 leucémie et 1 tumeur cérébrale supplémentaires seront diagnostiquées sur 10.000 tomodensitométries de la tête. Néanmoins, les chercheurs recommandent de réduire au maximum les doses de rayonnement et d'envisager si possible des procédures alternatives.

Dans un commentaire, Andrew Einstein (Columbia University Medical Center, New York) souligne que la nouvelle génération d'appareils de tomodensitométrie permet de réduire les doses. Il indique également que les médecins sont davantage sensibilisés au problème pour optimiser les doses et les appliquer de manière plus raisonnable.

D'après Andrew Einstein, il convient de justifier chaque tomodensitométrie, puisque des données probantes indiquent que 20 à 50% de ces examens peuvent être remplacés par un autre type d'imagerie ou sont superflus. Il estime que des efforts doivent être fournis pour veiller à optimiser l'exposition au rayonnement pour chaque patient.

Références

Pearce M, Salotti J, Little M, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet online*, 7 juni 2012.
Einstein A. Beyond the bombs: cancer risks of low-dose medical radiation. *Lancet online*, 7 juni 2012.

Innocuité du dabrafenib pour les patients atteints de tumeurs solides

Le dabrafenib se révèle sans risque pour les patients atteints de tumeurs solides. Cette molécule, qui est un inhibiteur actif du gène mutant Val600-BRAF, entraîne une réponse favorable chez les personnes présentant un mélanome, des métastases cérébrales ou d'autres tumeurs solides.

Les mutations oncogènes associées à une activation du gène BRAF sont présentes dans bon nombre de types de tumeurs, notamment de mélanomes cutanés (50% des cas), de cancers papillaires de la thyroïde (46%), de tumeurs borderline de l'ovaire (34%), de cancers colorectaux (10%) et dans 100% des cas de leucémie à tricholeucocytes. La mutation la plus fréquente (remplacement de la valine par la glutamine en position 600, soit Val600Glu) intervient dans la conformation active du gène BRAF, alors 10 fois plus

actif que le gène BRAF de type sauvage. Chez 7 à 21% des patients présentant un mélanome avec gène mutant BRAF, une substitution par la lysine (Val600Lys) entraîne également l'activation du BRAF. La mutation de ce gène est associée à un pronostic défavorable en cas de cancer colorectal, de cancer papillaire de la thyroïde et de mélanome métastasé.

Pour les patients présentant un mélanome métastasé, le pronostic est sombre: la survie moyenne, qui est de 9 à 11 mois, ne dépasse pas 4 à 5 mois en cas de métastases cérébrales.

Le vemurafenib, un inhibiteur du gène BRAF, a démontré une activité clinique chez des patients atteints d'un mélanome métastasé avec gène BRAF mutant de type Val600Glu, et entraîne une meilleure survie par rapport à la dacarbazine. Les patients présentant des métastases cérébrales actives ont toutefois été exclus des essais menés sur le vemurafenib.

Gerald Falchook (Houston, Texas, Etats-Unis) et ses confrères se sont penchés sur le dabrafenib, autre inhibiteur puissant du gène BRAF. L'équipe a étudié l'innocuité et la bonne tolérance du dabrafenib chez des patients atteints de tumeurs solides incurables liées au gène BRAF mutant (n = 184), dont une vaste cohorte présentant des mélanomes et des métastases cérébrales asymptomatiques non traitées (n = 156).

Les effets secondaires de grade 2 ou supérieur les plus fréquents étaient un carcinome à cellules squameuses, de la fatigue et de la fièvre. En utilisant la dose recommandée selon les études de phase II (150mg deux fois par jour), une réponse a été confirmée chez 50% des 36 patients présentant un mélanome au gène mutant BRAFVal600. Dans le groupe atteint d'une mutation BRAFVal600Glu, ce chiffre s'élevait à 56%. Chez 47% des patients présentant une mutation du gène BRAFVal600, la réponse a tenu plus de 6 mois. Chez 9 patients sur 10 présentant un mélanome et des métastases cérébrales non traitées, une diminution de la taille de la lésion cérébrale a été observée. Dans le groupe présentant des tumeurs solides non mélanomateuses au gène BRAF mutant, une activité antitumorale a également été constatée sur des tumeurs

stromales gastro-intestinales, des cancers papillaires de la thyroïde, un carcinome pulmonaire non à petites cellules, un cancer de l'ovaire et un cancer colorectal.

Les auteurs concluent que le dabrafenib est sans danger pour les patients atteints de tumeurs solides et que ce dernier constitue un inhibiteur actif du gène mutant BRAFVal600, avec une réponse démontrée chez des patients souffrant d'un mélanome, de métastases cérébrales et d'autres tumeurs solides. Le dabrafenib est ainsi le premier représentant de sa classe à montrer une activité dans le traitement du mélanome et des métastases cérébrales. Même si les études cliniques menées sur le mélanome excluent généralement les patients présentant des métastases cérébrales, les auteurs espèrent que l'introduction de médicaments démontrant une efficacité sur le mélanome avec gène BRAFVal600 mutant et métastases cérébrales permettra de créer un nouveau type d'étude qui puisse inclure ces patients.

Référence

Falchook G, Long G, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase I dose-escalation trial. *Lancet* 2012;379:1893-901.

Le vismodegib en cas de carcinome basocellulaire

Le vismodegib, inhibiteur de la voie Hedgehog, a entraîné des réponses tumorales dans le cadre d'une étude de phase II chez des personnes atteintes d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastasé. Telles sont les conclusions de chercheurs américains parues dans le *New England Journal of Medicine*.

Le carcinome basocellulaire est la forme de cancer la plus répandue. En 2006, plus de 2,1 millions de personnes ont été traitées aux Etats-Unis pour un cancer de la peau non-mélanome, dont environ 80% sont des carcinomes basocellulaires. Pour la plupart d'entre elles, le traitement chirurgical est efficace. Parfois, la lésion évolue en un carcinome basocellulaire localement avancé qui n'entre plus en ligne de compte pour une chirurgie ou une radiothérapie ou, plus rarement, en un carcinome basocellulaire métastasé. Pendant longtemps, il n'existait aucun traitement approuvé pour ces carcinomes basocellulaires avancés.

Des recherches moléculaires et génétiques ont démontré que presque tous les carcinomes basocellulaires étaient associés à des anomalies génétiques dans la voie de signalisation Hedgehog, anomalies qui perturbent l'activation de la voie et entraînent une prolifération incontrôlée des cellules basales.

Une étude de phase I sur le vismodegib, premier représentant d'une nouvelle classe d'inhibiteurs de la voie Hedgehog, a permis d'observer une réponse chez 58% des patients souffrant d'un carcinome basocellulaire avancé. Aleksandar Sekulic (Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona) et ses confrères ont réalisé une étude de

phase II multicentrique, internationale et non randomisée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du vismodegib chez les personnes présentant un carcinome basocellulaire localement avancé (n = 63) ou métastasé (n = 33). Chaque jour, les sujets ont reçu 150mg de vismodegib par voie orale. Dans la cohorte présentant un carcinome basocellulaire métastasé, le pourcentage de réponse s'élevait à 30%. Dans celle atteinte d'un carcinome localement avancé, ce nombre atteignait 43%, avec une réponse complète chez 13 patients (21%). La durée médiane de la réponse s'élevait à 7,6 mois dans les deux cohortes. Les effets secondaires observés chez plus de 30% des patients étaient des spasmes musculaires, une alopécie, une dysgueusie, une perte de poids et de la fatigue. 25% des patients ont rapporté des effets secondaires sévères et sept décès dus à ces derniers ont été notés.

D'après les auteurs, ces résultats suggèrent que le vismodegib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients présentant un carcinome basocellulaire. Ce médicament a ainsi été approuvé par la FDA. Sekulic souligne que de nouvelles données encourageantes ont récemment été révélées concernant le vismodegib pour la prévention et le traitement du carcinome basocellulaire chez les personnes atteintes d'un syndrome du naevus basocellulaire.

D'autres recherches doivent déterminer si le vismodegib a également sa place dans le traitement de carcinomes basocellulaires moins avancés.

Référence

Sekulic A, Migden M, Oro A, et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-9.

Le lénalidomide en cas de myélome multiple

Le lénalidomide est-il efficace en cas de myélome multiple après une greffe de cellules souches ou chez les patients n'entrant pas en ligne de compte pour une greffe? Trois groupes de recherche se sont penchés sur ces questions, donnant ainsi lieu à trois publications récentes dans le *New England Journal of Medicine*.

L'un des objectifs du traitement du myélome multiple (à savoir, la rémission complète et l'allongement de la survie) est généralement atteint grâce à un traitement combiné. Il consiste souvent en une greffe de cellules souches hématopoïétiques après une chimiothérapie d'induction.

Vu que bon nombre de patients souffrant d'un myélome multiple récidivent ou présentent une progression de la maladie après la

transplantation, des thérapies d'entretien sont mises en place pour prolonger la rémission complète et prévenir les récives ou la progression de la maladie. Plusieurs médicaments ont été étudiés dans ce cadre, notamment la thalidomide et le lénalidomide. En mai, le *New England Journal of Medicine* a publié trois études sur le lénalidomide dans le traitement du myélome multiple. Philip McCarty (Buffalo, NY) et ses confrères ont mené une étude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, au cours de laquelle du lénalidomide a été administré à 460 patients (< 71 ans) atteints d'un myélome multiple, qui avaient subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques et chez qui la pathologie était stable. Ces patients présentaient une réponse marginale, partielle ou complète 100 jours après la greffe. Le traitement d'entretien a été mis en place au 100^e jour suivant la transplantation. McCarty et son équipe ont constaté que le traitement s'accompagnait d'une toxicité plus importante et de davantage de cancers secondaires, mais aussi d'un intervalle sans progression significativement plus long et d'une survie globale sensiblement meilleure.

Michel Attal (Toulouse) et ses confrères ont quant à eux étudié les effets du lénalidomide auprès d'une cohorte de 614 patients (< 65 ans) ne présentant pas de progression de la maladie après une autogreffe de cellules souches. Ces derniers ont été randomisés entre le lénalidomide et un placebo. Attal a également constaté

une survie sans progression et sans événement significativement plus longue, bien que la survie globale était comparable dans les deux groupes dans les quatre ans suivant la randomisation. Selon les auteurs des deux études, les résultats obtenus indiquent qu'un traitement d'entretien au lénalidomide constitue une option envisageable après une greffe de cellules souches. En revanche, Attal et son équipe recommandent d'évaluer les avantages significatifs par rapport aux risques accrus. Enfin, l'équipe d'Antonio Palumbo (Turin, Italie) a étudié la place du lénalidomide dans le traitement d'un myélome multiple récemment diagnostiqué chez des patients (≥ 65 ans) ne pouvant pas entrer en ligne de compte pour la greffe de cellules souches. Au cours de cette étude randomisée, en double aveugle et multicentrique, les chercheurs se sont penchés sur une thérapie d'entretien au lénalidomide contre un placebo, après une thérapie d'induction à base de melphalan-prednisone-lénalidomide ou melphalan-prednisone. Palumbo a constaté un allongement significatif de la survie sans progression dans la cohorte ayant reçu un traitement d'entretien au lénalidomide, surtout chez les patients de 65 à 75 ans.

Références

McCarthy Ph, Owzar K, Hofmeister C, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770-81.
Attal M, Lauwers-Cances V, Facon T. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-91.
Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759-69.

Hodgkin avancé: chimiothérapie de moindre intensité et radiothérapie guidée par PET-scan

Six cycles de BEACOPP (B_{esc}) fortement dosés, suivis d'une radiothérapie guidée par PET-scan se révèlent plus efficaces et moins nocifs que huit cycles de la même chimiothérapie. Telle est la conclusion d'une équipe de recherche internationale, dans le cadre d'une étude ouverte randomisée de non-infériorité dont *The Lancet* a publié les résultats.

L'introduction d'une chimiothérapie combinée et de meilleures techniques de radiothérapie a fait du lymphome hodgkinien l'un des cancers les mieux soignés. L'objectif des dernières études cliniques consiste à rechercher la thérapie la moins intensive qui permette un contrôle tumoral maximal, en particulier dans les stades précoces de la maladie. Le *German Hodgkin Study Group* (GHSG) est parvenu à la conclusion qu'une réduction du nombre de cycles de chimiothérapie ainsi que de la dose de rayonnement était possible sans perdre d'efficacité.

Si les pourcentages de guérison sont impressionnants aux stades précoces, seuls 65 à 70% des patients chez qui la maladie est diagnostiquée à un stade avancé sont déclarés sans maladie après cinq ans d'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) ou chimiothérapie équivalente. Pendant vingt ans, les chercheurs ont tenté d'optimiser l'efficacité de l'ABVD dans ce groupe. Le schéma B_{esc} est apparu comme le plus prometteur. Il est vrai que le traitement suscite encore quelques inquiétudes quant à la toxicité de huit cycles de B_{esc} (8 x B_{esc}) chez les patients atteints d'un lymphome hodgkinien avancé. Le GHSG a réalisé une étude de suivi comparant 8 x B_{esc} avec deux régimes allégés: 6 x B_{esc} ou 8 cycles d'une variante de BEACOPP intensive administrée à des intervalles de 14 jours (8 x B₁₄). En outre, les

auteurs ont voulu vérifier si la radiothérapie appliquée exclusivement à des patients qui avaient une masse tumorale persistante de 2 à 5cm, voire plus, et dont la masse était hypermétabolique au PET-scan après une chimiothérapie, constituait une option adéquate.

Les chercheurs ont inclus 2.182 patients atteints d'un lymphome hodgkinien récemment diagnostiqué, à un stade avancé. Agés de 18 à 60 ans, ces patients ont reçu, après randomisation, l'un des trois schémas de chimiothérapie présentés. Les patients chez qui la masse atteignait encore 2 à 5cm, voire davantage, après la chimiothérapie et dont la masse était hypermétabolique au PET-scan ont reçu une radiothérapie supplémentaire (30Gy). Les chercheurs ont constaté moins d'échecs thérapeutiques et une survie globale significativement meilleure après 6 x B_{esc} qu'après 8 x B_{esc}. La mortalité était également plus élevée dans ce dernier groupe que dans les deux autres. La valeur prédictive négative du PET-scan après 12 mois atteignait 94,1% et 11% des patients ont reçu une radiothérapie supplémentaire.

Les auteurs concluent que six cycles de B_{esc} suivis d'une radiothérapie guidée par PET-scan sont plus efficaces que huit cycles en termes d'échecs thérapeutiques, mais aussi moins toxiques. Ils estiment par conséquent que ce schéma doit être le traitement de premier choix chez les patients atteints d'un lymphome hodgkinien à un stade avancé. Dans ce cadre, un PET-scan peut se révéler instructif quant au besoin de radiothérapie.

Référence

Engert A, Kobe C, Markova J, et al. Reduces-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1791-9. ▶

Pazopanib et sarcome des tissus mous métastaté

Le pazopanib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'un sarcome non adipocytaire métastaté après une chimiothérapie. Telle est la conclusion de la chercheuse néerlandaise Winette van der Graaf et de son équipe, d'après une étude de phase III publiée dans *The Lancet*. La Canadienne Vivien Bramwell a rédigé un commentaire concernant cette publication.

Les sarcomes des tissus mous constituent un groupe de tumeurs mésoenchymateuses rares. Il en existe une cinquantaine de types histologiques, qui totalisent 1% de l'ensemble des tumeurs observées chez l'adulte. L'incidence annuelle aux Etats-Unis s'élève à environ 11.300 nouveaux cas, pour une mortalité globale de 3.900 décès par an. En Europe, l'incidence annuelle est estimée à 5 cas pour 100.000 personnes.

La dernière décennie a vu peu de progrès révolutionnaires dans le développement de nouveaux traitements systémiques du sarcome des tissus mous, à l'exception des traitements pour les tumeurs stromales gastro-intestinales.

Plusieurs études de phase II ont été organisées pour tester l'utilité de traitements anti-angiogéniques, mais sans déboucher sur des études de phase III. Au cours d'une étude de phase II stratifiée concernant des sarcomes des tissus mous récidivants ou métastatés, le pazopanib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, a démontré une influence favorable sur la progression de la maladie chez un pourcentage considérable de patients. Ces données justifient la poursuite des études sur le sarcome des tissus mous.

Winette van der Graaf (Nimègue, Pays-Bas) et ses confrères ont mis sur pied une étude de phase III randomisée, en double

aveugle et contrôlée contre placebo, afin d'examiner l'efficacité et l'innocuité du pazopanib auprès d'une cohorte de patients atteints d'un sarcome des tissus mous (à l'exception de tumeurs stromales gastro-intestinales et de liposarcomes), qui présentaient une progression malgré une chimiothérapie standard préalable. Après randomisation, 369 patients (issus de 72 centres dans 13 pays) ont reçu du pazopanib (800mg/jour) ou un placebo. La survie médiane sans progression était de 4,6 mois sous pazopanib et de 1,6 mois dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). La survie globale, quant à elle, atteignait respectivement 12,5 et 10,7 mois ($p = 0,25$). Les effets secondaires les plus fréquents étaient la fatigue (49% dans le groupe placebo contre 65% sous pazopanib), la diarrhée (16% contre 58%), la nausée (28% contre 54%), la perte de poids (20% contre 48%) et l'hypertension (7% contre 41%).

Les auteurs concluent que le pazopanib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'un sarcome des tissus mous non adipocytaire métastaté ayant déjà reçu une chimiothérapie.

Dans son commentaire à ce sujet, Vivien Bramwell se demande dans quelle mesure une amélioration significative de la survie sans progression mais pas de la survie globale constitue un avantage clinique significatif en cas de sarcome des tissus mous avancé. Elle soulève également la question des moyens de financement du traitement.

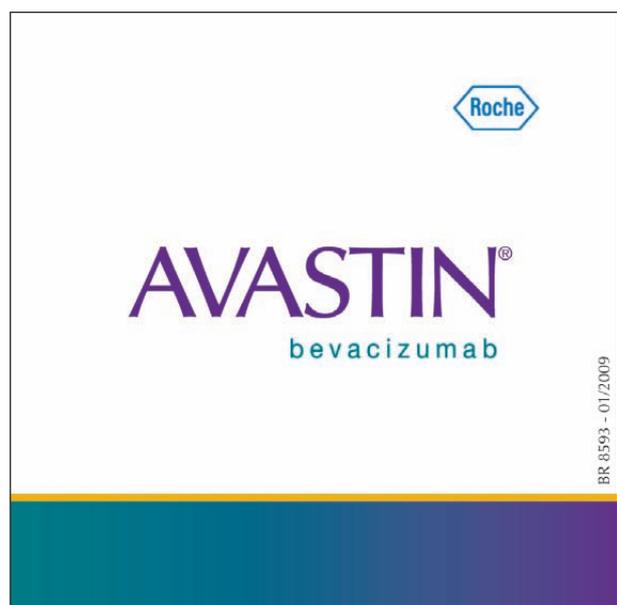
Référence

van der Graaf W, Blay J-Y, Chawla S, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-86.

EN DIRECT DE L'INDUSTRIE

Un programme d'accès compassionnel pour l'enzalutamide

L'enzalutamide, un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes administré par voie orale en cas de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et déjà traité par docetaxel, est disponible en Europe via un *Patient Programme* supporté par les laboratoires Astellas et Medivation. Ce programme d'usage compassionnel permet l'accès à ce traitement dont l'efficacité a été démontrée dans l'essai AFFIRM avant approbation par les autorités européennes.

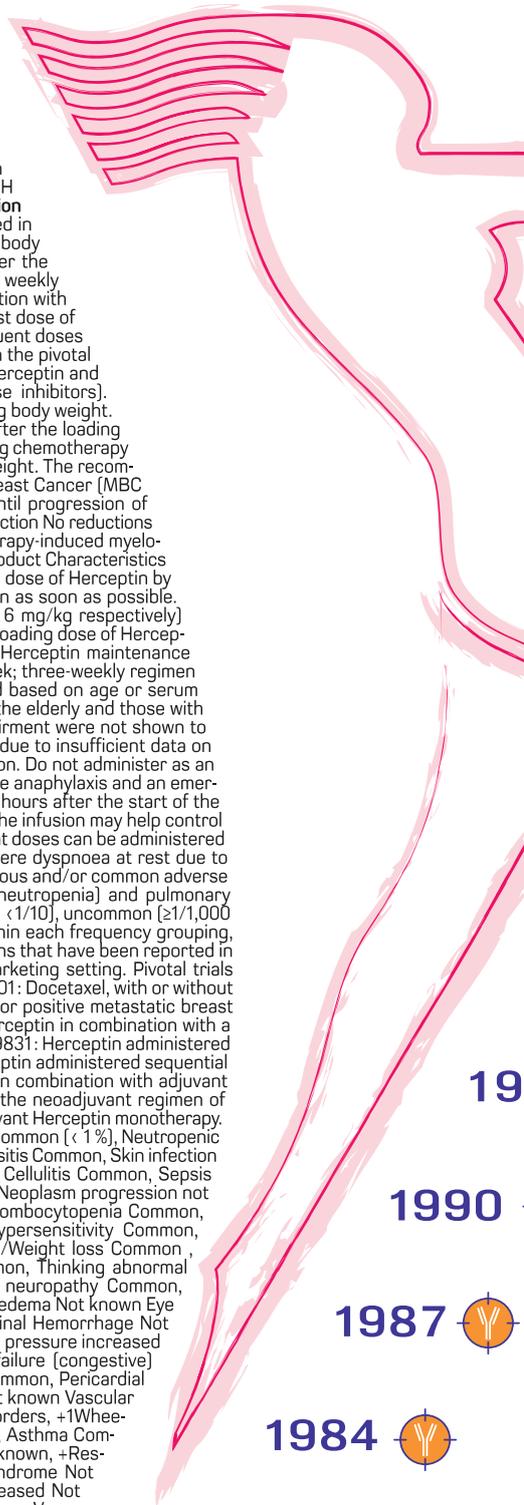


NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Herceptin 150 mg powder for concentrate for solution

for infusion. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** One vial contains 150 mg of trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity and ion exchange chromatography including specific viral inactivation and removal procedures. The reconstituted Herceptin solution contains 21 mg/ml of trastuzumab. **PHARMACEUTICAL FORM:** Powder for concentrate for solution for infusion.

Herceptin is a white to pale yellow lyophilised powder. **Therapeutic indications:** Breast Cancer **Metastatic Breast Cancer [MBC]** Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic breast cancer: - as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments. - in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable. - in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease. - in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer, not previously treated with trastuzumab. **Early Breast Cancer [EBC]** Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive early breast cancer - following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable). - following adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel or docetaxel, - in combination with adjuvant chemotherapy consisting of docetaxel and carboplatin, - in combination with neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant Herceptin therapy, for locally advanced (including inflammatory) disease or tumours > 2cm in diameter. Herceptin should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay. **Metastatic Gastric Cancer [MGC]** Herceptin in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease. Herceptin should only be used in patients with metastatic gastric cancer whose tumours have HER2 overexpression as defined by IHC2+ and a confirmatory SISH or FISH result, or by an IHC 3+ result. Accurate and validated assay methods should be used. **Posology and method of administration** HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy. Herceptin treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy. **MBC Three-weekly schedule** The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose. Weekly schedule The recommended initial loading dose of Herceptin is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose of Herceptin is 2 mg/kg body weight, beginning one week after the loading dose. Administration in combination with paclitaxel or docetaxel In the pivotal trials (H0648g, M77001), paclitaxel or docetaxel was administered the day following the first dose of Herceptin (for dose, see the Summary of Product Characteristics for paclitaxel or docetaxel) and immediately after the subsequent doses of Herceptin if the preceding dose of Herceptin was well tolerated. Administration in combination with an aromatase inhibitor In the pivotal trial (B016216) Herceptin and anastrozole were administered from day 1. There were no restrictions on the relative timing of Herceptin and anastrozole at administration (for dose, see the Summary of Product Characteristics for anastrozole or other aromatase inhibitors). **EBC Three-weekly and weekly schedule** As a three-weekly regimen the recommended initial loading dose of Herceptin is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of Herceptin at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose. As a weekly regimen (initial loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg every week) concomitantly with paclitaxel following chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. **MGC Three-weekly schedule** The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose. **Breast Cancer [MBC and EBC] and Gastric Cancer [MGC]** Duration of treatment Patients with MBC or MGC should be treated with Herceptin until progression of disease. Patients with EBC should be treated with Herceptin for 1 year or until disease recurrence, whatever occurs first. Dose reduction No reductions in the dose of Herceptin were made during clinical trials. Patients may continue therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. Refer to the Summary of Product Characteristics for paclitaxel, docetaxel or aromatase inhibitor for information on dose reduction or delays. Missed doses If the patient misses a dose of Herceptin by one week or less, then the usual maintenance dose (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg) should be given as soon as possible. Do not wait until the next planned cycle. Subsequent maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg respectively) should then be given according to the previous schedule. If the patient misses a dose of Herceptin by more than one week, a re-loading dose of Herceptin should be given over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three-weekly regimen: 8 mg/kg). Subsequent Herceptin maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen 6 mg/kg respectively) should then be given (weekly regimen: every week; three-weekly regimen every 3 weeks) from that point. **Special patient populations** Clinical data show that the disposition of Herceptin is not altered based on age or serum creatinine. In clinical trials, elderly patients did not receive reduced doses of Herceptin. Dedicated pharmacokinetic studies in the elderly and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. However in a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition. Paediatric population Herceptin is not recommended for use in children below 18 years of age due to insufficient data on safety and efficacy. **Method of administration:** Herceptin loading dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. Herceptin intravenous infusion should be administered by a health-care provider prepared to manage anaphylaxis and an emergency kit should be available. Patients should be observed for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of the subsequent infusions for symptoms like fever and chills or other infusion-related symptoms. Interruption or slowing the rate of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate. If the initial loading dose was well tolerated, the subsequent doses can be administered as a 30-minute infusion. **Contraindications:** Hypersensitivity to trastuzumab, murine proteins, or to any of the excipients. Severe dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy or requiring supplementary oxygen therapy. **Undesirable Effects:** Amongst the most serious and/or common adverse reactions reported in Herceptin usage to date are cardiotoxicity, infusion-related reactions, haematotoxicity (in particular neutropenia) and pulmonary adverse events. In this section, the following categories of frequency have been used: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions should be presented in order of decreasing seriousness. Presented in the following table are adverse reactions that have been reported in association with the use of Herceptin alone or in combination with chemotherapy in pivotal clinical trials and in the post-marketing setting. Pivotal trials included-H0648g and H0649g: Herceptin as a monotherapy or in combination with paclitaxel in metastatic breast cancer-M77001: Docetaxel, with or without Herceptin in metastatic breast cancer-B016216: Anastrozole with or without Herceptin in HER2 positive and hormone receptor positive metastatic breast cancer-B016348: Herceptin as a monotherapy following adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer-B018255: Herceptin in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in HER2 positive advanced gastric cancer: B-31, N9831: Herceptin administered sequential to adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel. BCIRG 006: Herceptin administered sequential to adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with docetaxel or Herceptin administered in combination with adjuvant chemotherapy consisting of docetaxel and carboplatin. M016432: Herceptin administered concurrently in combination with the neoadjuvant regimen of doxorubicin plus paclitaxel, paclitaxel and cyclophosphamide plus methotrexate plus 5-fluorouracil, followed by postoperative adjuvant Herceptin monotherapy. All the terms included are based on the highest percentage seen in pivotal clinical trials. Infections and infestations: +Pneumonia Common (< 1%), Neutropenic sepsis Common, Cystitis Common, Herpes zoster Common, Infection Common, Influenza Common, Nasopharyngitis Common, Sinusitis Common, Skin infection Common, Rhinitis Common, Upper respiratory tract infection Common, Urinary tract infection Common, Erysipelas Common, Cellulitis Common, Sepsis uncommon Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. Cysts and polyps) Malignant neoplasm progression not known Neoplasm progression not known, Blood and lymphatic system disorders Febrile neutropenia very common, Anemia Common, Neutropenia Common, Thrombocytopenia Common, White blood cell count decreased/leukopenia Common, Hypoprothrombinemia Not known, Immune system disorders Hypersensitivity Common, +Anaphylactic reaction Not known, +Anaphylactic shock Not known Metabolism and nutrition disorders Weight decreased/Weight loss Common, Anorexia Common, Hyperkalaemia Not known Psychiatric disorders Anxiety Common, Depression Common, Insomnia Common, Thinking abnormal Common Nervous system disorders Tremor Very common, Dizziness Very common, Headache Very common, Peripheral neuropathy Common, Paraesthesia Common, Hypertonia Common, Somnolence Common, Dysgeusia Common, Ataxia Common, Paresis Rare, Brain oedema Not known Eye disorders Conjunctivitis Very common, Lacrimation increased Very common, Dry eye Common, Papilloedema Not known, Retinal Haemorrhage Not known Ear and Labyrinth Disorders Deafness Uncommon, Cardiac disorders 1 Blood pressure decreased Very common, 1 Blood pressure increased Very common, 1 Heart beat irregular Very common, 1 Palpitation Very common, 1 Cardiac flutter Very common, +Cardiac failure (congestive) Common (2%), +1 Supraventricular tachyarrhythmia Common, Cardiomyopathy Common, Ejection fraction decreased* Very common, Pericardial effusion Uncommon, Cardiogenic shock Not known, Pericarditis Not known, Bradycardia Not known, Gallop rhythm present Not known Vascular disorders Hot flush Very common +1 Hypotension Common, Vasodilatation Common Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, +1 Wheezing Very common, +Dyspnoea Very common (14%), Cough Very common, Epistaxis Very common, Rhinorrhoea Very common, Asthma Common, Lung disorder Common, Pharyngitis Common, +Pleural effusion Uncommon, Pneumonitis Rare, +Pulmonary fibrosis Not known, +Respiratory distress Not known, +Respiratory failure Not known, +Lung infiltration Not known, +Acute respiratory distress syndrome Not known, +Acute pulmonary oedema Not known, +Bronchospasm Not known, +Hypoxia Not known, +Oxygen saturation decreased Not known, Laryngeal oedema Not known, Orthopnoea Not known, Pulmonary oedema Not known Gastrointestinal disorders Diarrhoea Very common, Vomiting Very common, Nausea Very common, 1 Lip swelling Very common, Abdominal pain Very common, Pancreatitis Common, Dyspepsia Common, Haemorrhoids Common, Constipation Common, Dry mouth Common Hepatobiliary disorders Hepatocellular Injury Common, Hepatitis Common, Liver tenderness Common, Jaundice Rare, Hepatic failure Not known Skin and subcutaneous disorders Erythema Very common, Rash Very common, 1 Swelling face Very common, Acne Common, Alopecia Common, Dry skin Common, Eczymosis Common, Hyperhidrosis Common, Maculopapular rash Common, Nail disorder Common, Pruritus Common, Angioedema Not known, Dermatitis Not known, Urticaria Not known Musculoskeletal and connective tissue disorders Arthralgia Very common, 1 Muscle tightness Very common, Myalgia Very common, Arthritis Common, Back pain Common, Bone pain Common, Muscle spasms Common, Neck pain Common Renal and urinary conditions Renal disorders Common, Glomerulonephritis membranous Not known, Glomerulonephropathy Not known, Renal failure Not known Pregnancy, puerperium and perinatal disorders Oligohydramnios Not known Reproductive system and breast disorders Breast inflammation / Mastitis Common General disorders and administration site conditions Asthenia Very common, Chest pain Very common, Chills Very common, Fatigue Very common, Influenza-like symptoms Very common,

10 years



from Herceptin to standard of care

- 2012  Herceptin 10 years available in Belgium!
- 2011  Herceptin EU approved for neo-adjuvant use; concomitant or sequential with chemo in EBC
- 2010  Herceptin EU approved in HER2+ metastatic gastric cancer
- 2008  Herceptin EU approved with aromatase inhibitors in MBC
- 2006  Herceptin EU approved in HER2+ EBC
- 2002  First reimbursement of Herceptin in Belgium
- 2000  Herceptin EU approved in HER2+ MBC
- 1998  Herceptin FDA approved in HER2+ MBC
- 93  Start of Phase II clinical trials with Herceptin
-  Herceptin developed by Genentech

Infusion related reaction Very common, Pain Very common, Pyrexia Very common, Peripheral oedema Common, Malaise Common, Mucosal inflammation Common, CEdema Common Injury, poisoning and procedural complications Contusion Common+ Denotes adverse reactions that have been reported in association with a fatal outcome.1 Denotes adverse reactions that are reported largely in association with Infusion-related reactions. Specific percentages for these are not available. *Observed with combination therapy following anthracyclines and combined with taxanes. Note: Specific percentage frequencies have been provided in brackets for terms that have been reported in association with a fatal outcome with the frequency designation 'common' or 'very common'. The specific percentage frequencies relate to total number of these events, both fatal and non-fatal. The following adverse reactions were reported in pivotal clinical trials with a frequency of $\geq 1/10$ in either treatment arm (in HERA, B016348 $\geq 1\%$ at 1 year) and with no significant difference between the Herceptin-containing arm and the comparator arm: lethargy, hypoaesthesia, pain in extremity, oropharyngeal pain, conjunctivitis, lymphoedema, weight increased, nail toxicity, musculoskeletal pain, pharyngitis, bronchitis, chest discomfort, abdominal pain upper, gastritis, stomatitis, vertigo, hot flush, hypertension, hiccups, palmar-plantar erythro-dysaesthesia syndrome, breast pain, onychorrhexis, dyspnoea exertional and dysuria. Description of selected adverse reactions Cardiotoxicity (heart failure), NYHA II - IV is a common adverse reaction associated with the use of Herceptin and has been associated with a fatal outcome. In 3 pivotal clinical trials of adjuvant trastuzumab given in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3/4 cardiac dysfunction (symptomatic Congestive Heart Failure) was similar in patients who were administered chemotherapy alone (ie did not receive Herceptin) and in patients who were administered Herceptin sequentially to a taxane (0.3-0.4%). The rate was highest in patients who were administered Herceptin concurrently with a taxane (2.0%). The safety of continuation or resumption of Herceptin in patients who experience cardiotoxicity has not been prospectively studied. However, most patients who developed heart failure in the pivotal trials (H0648g, H0649g, M77001, B016216, B016348, B018255, B31, N9831, BCIRG 006, M016432) improved with standard medical treatment. This included diuretics, cardiac glycosides, beta-blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors. The majority of patients with cardiac symptoms and evidence of a clinical benefit of Herceptin treatment continued on therapy with Herceptin without additional clinical cardiac events (for information on identification of risk factors and management). In the neoadjuvant setting, the experience of concurrent administration of Herceptin and low dose anthracycline regimen is limited. Infusion reactions, allergic-like reactions and hypersensitivity It is estimated that approximately 40% of patients who are treated with Herceptin will experience some form of infusion-related reaction. However, the majority of infusion-related reactions are mild to moderate in intensity (NCI-CTC grading system) and tend to occur earlier in treatment, i.e. during infusions one, two and three and lessen in frequency in subsequent infusions. Reactions include, but are not limited to, chills; fever, rash, nausea and vomiting, dyspnoea and headache. Severe anaphylactic reactions requiring immediate intervention can occur usually during either the first or second infusion of Herceptin and have been associated with a fatal outcome. Haematotoxicity Febrile neutropenia occurred very commonly. Commonly occurring adverse reactions included anaemia, leukopenia, thrombocytopenia and neutropenia. The frequency of occurrence of hypoprothrombinemia is not known. The risk of neutropenia may be slightly increased when trastuzumab is administered with docetaxel following anthracycline therapy. Pulmonary events Severe pulmonary adverse reactions occur in association with the use of Herceptin and have been associated with a fatal outcome. These include, but are not limited to, lung infiltrates, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis, pleural effusion, respiratory distress, acute pulmonary oedema and respiratory insufficiency

HER2 over-expression first associated with aggressive breast cancer

HER2/neu gene identified

MARKETING AUTHORISATION HOLDER Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S) EU/1/00/145/001 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION Date of first authorisation: 28 August 2000 Date of latest renewal: 4 September 2010. DATE OF REVISION OF THE TEXT 17/02/2012 On prescription Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; FDA, Federal Drug Administration; EU, European Union; MBC, metastatic breast cancer; EBC, early breast cancer
Brufsky et al. Am J Clin Oncol 2010;33:186-195. Slamon et al. Science 1987;235:177-182



Directives relatives au diagnostic et au traitement chirurgical du cancer du col de l'utérus

Eric de Jonge, Frederic Amant, Patrick Neven, Ignace Vergote, Fatima Ahankour, Wiebren Tjalma

Au nom du 'bijzondere-interessegroep (BIG)' du Vlaamse Werkgroep Oncologische Gynaecologie (VVOG)

Keywords: cervical cancer – guidelines – diagnosis – staging – therapy

Les présentes directives de la VVOG (*Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie*) sont une version actualisée de celles de 2008 et décrivent un standard minimum pour les soins devant être dispensés par un gynécologue-oncologue, après concertation dans le cadre d'une consultation oncologique pluridisciplinaire. Elles se fondent sur des preuves scientifiques, ont un caractère consultatif et sont associées à des normes minimales de qualité, conformément aux directives nationales du Collège d'oncologie.

Les directives de la VVOG tentent de placer les informations dans un cadre contextuel et de mettre l'accent sur certains aspects applicables à la pratique locale en Flandre.

Stratégie de recherche: ces directives ont été établies sur la base d'un examen des protocoles et directives cliniques existants, ainsi que de la littérature disponible sur Medline jusqu'au mois d'octobre 2011 inclus.

Niveaux de preuve

- Niveau A: études randomisées, études de cohorte prospectives
- Niveau B: études de cohorte rétrospectives avec protocole cohérent, études cas-témoins, extrapolations d'études de niveau A
- Niveau C: études de séries de cas ou extrapolations d'études de niveau B
- Niveau D: opinion d'experts

Introduction

En Flandre, on enregistre encore chaque année environ 350 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (1, 2). Chacune de ces patientes doit être considérée comme un échec du système de détection précoce, à savoir la prévention secondaire par le biais du dépistage.

L'infection persistante à papillomavirus humain (*Human papillomavirus* – HPV) est considérée comme la principale cause du cancer du col de l'utérus. On constate une corrélation entre l'incidence de ce cancer et la prévalence du HPV dans une population. Dans les pays où l'incidence du cancer du col de l'utérus est faible, comme la Belgique, la prévalence de l'infection persistante à HPV est de 5 à 10%. Autrement dit, le risque d'infection à HPV-HR (à haut risque) lors du premier rapport sexuel est d'environ une chance sur dix, même s'il peut être plus élevé, vu que l'infection n'est pas forcément persistante. Les programmes de vaccination sont des outils permettant d'éviter les primo-infections (stratégie de prévention primaire). Le tabagisme, la parité, la multiplication des partenaires sexuels, la prise de la pilule et l'immunosuppression sont d'autres facteurs épidémiologiques impliqués dans l'évolution vers un cancer du col de l'utérus. Notons que la prévalence de ce dernier est plus faible chez les femmes porteuses d'un stérilet.

Depuis la publication des dernières directives de la VVOG, deux changements majeurs sont intervenus concernant le cancer du col de l'utérus:

- adaptation de la classification FIGO, avec insistance sur la valeur pronostique importante du volume tumoral en cas de cancer précoce, tant au stade I qu'au stade II (3);
- tout nouveau traitement pour les tumeurs de stade IB à IVA doit être testé par rapport à la radiochimiothérapie (radiothérapie avec chimiothérapie concomitante à base de cisplatine), qui reste notre traitement de référence (4-8).

Tableau: Classification FIGO du cancer du col de l'utérus telle qu'actualisée en 2009 (3).

Stade I	Cancer strictement limité au col
IA1	Profondeur d'invasion ≤ 3mm, extension superficielle ≤ 7mm
IA2	Profondeur d'invasion > 3mm et ≤ 5mm, extension superficielle ≤ 7mm
IB	Lésion cliniquement visible, limitée au col
IB1	Tumeur ≤ 4cm
IB2	Tumeur > 4cm (= bulky)
Stade II	Extension au-delà du col, n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin
IIA1	Tumeur ≤ 4cm sans extension aux paramètres
IIA2	Tumeur > 4cm sans extension aux paramètres
IIB	Extension aux paramètres
Stade III	Extension à la paroi pelvienne. A la RT, absence d'espace sain entre la tumeur et la paroi pelvienne. Extension au tiers inférieur du vagin. Tous les cas d'hydronéphrose ou d'insuffisance rénale, sauf ceux dus à une autre cause.
IIIA	Atteinte du tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
IIIB	Extension à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose
Stade IV	Extension au-delà du petit bassin ou preuve histologique d'extension à la muqueuse de la vessie ou du rectum
IVA	Extension aux organes du petit bassin
IVB	Extension aux organes distants

Stadification et examens préopératoires

La stadification du cancer du col de l'utérus est une stadification clinique suivant la classification FIGO. Elle est réalisée de préférence sous sédation/anesthésie par deux spécialistes (gynécologue-oncologue et radiothérapeute). La classification FIGO ne tient compte que des résultats des examens de stadification complémentaires suivants: colposcopie, examen histologique de la pièce de conisation, cystoscopie, radio du thorax, pyélographie intraveineuse et proctoscopie. La cystoscopie et la proctoscopie sont planifiées au moment de l'examen sous anesthésie. La détermination d'un stade FIGO ne repose pas sur d'autres résultats, étant donné que la classification FIGO sert avant tout à comparer des données et ne constitue pas une directive pour le traitement. Un certain nombre de procédures chirurgicales et radiologiques peuvent toutefois fournir une estimation plus précise du volume tumoral, ainsi que de la progression locale et à distance de la tumeur.

On peut considérer que les examens suivants apportent une plus-value dans le cadre de la stadification préopératoire des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. Ils sont utilisés à la discrétion du gynécologue-oncologue afin de déterminer la stratégie thérapeutique optimale pour chaque patiente:

- TDM de l'abdomen: détection de ganglions pathologiques au niveau du bassin et de la région para-aortique (peut également remplacer l'échographie pour le dépistage des métastases hépatiques);
- IRM du bassin: détermination du volume tumoral et de l'invasion locale des structures voisines, à savoir la vessie, les paramètres et l'isthme utérin;
- lymphadénectomie para-aortique laparoscopique afin de

déterminer l'envahissement extra-pelvien;

- TEP/TDM: supérieure à la TDM seule et à l'IRM pour la détection des métastases ganglionnaires dans le cadre de la stadification du cancer du col de l'utérus primitif (9);
- en cas de stadification chirurgicale spécifique des cancers de stade précoce avec de petites tumeurs de moins de 2cm, la procédure du ganglion sentinelle est efficace (10).

Les résultats spécifiques de ces examens peuvent conduire à une modification du traitement, mais pas du stade clinique de la maladie selon la classification FIGO (**Tableau**).

Remarques sur la stadification

Les lésions CIN3 (également appelées carcinomes *in situ*), caractérisées par l'envahissement de toute l'épaisseur de l'épithélium par les cellules atypiques et l'absence de signes d'invasion du stroma, ont récemment été retirées de la classification FIGO comme stade 0.

Le diagnostic des stades IA1 et IA2 est posé sur la base de l'examen microscopique du tissu prélevé, de préférence un cône, contenant toute l'anomalie. La profondeur d'invasion est mesurée à partir de la base de l'épithélium. L'extension horizontale ne peut pas dépasser 7mm.

L'invasion vasculaire (veineuse ou lymphatique) ne change pas le stade IA, mais doit toutefois être notée (IA1[+vsi]). L'extension au corps de l'utérus ne pouvant pas être constatée à l'examen clinique, elle n'est pas prise en compte dans le processus de stadification.

Malgré la valeur pronostique importante du statut ganglionnaire, en particulier aux stades I et II, et le perfectionnement

des techniques (radiologiques et chirurgicales) de dépistage des ganglions pathologiques, le statut ganglionnaire n'est toujours pas repris dans la classification FIGO. La principale raison est que dans les pays disposant d'infrastructures de santé limitées, le cancer du col de l'utérus est et reste avant tout une maladie généralement diagnostiquée à un stade avancé et inopérable. Toutefois, la FIGO encourage l'utilisation, dans la mesure du possible, de techniques permettant de déterminer précisément le statut ganglionnaire et les métastases avant d'entamer le traitement.

Depuis peu, les tumeurs de stade IIA sont subdivisées en tumeurs de stade IIA1 ou IIA2, selon que le volume tumoral est estimé cliniquement à plus ou moins de 4cm. Plusieurs études ont montré qu'à ce stade aussi, le volume tumoral est un facteur pronostique important qui a des implications pour le traitement.

L'infiltration nodulaire d'un paramètre est pathognomonique d'une invasion. Si, à l'examen sous anesthésie, on constate que la tumeur s'étend à la paroi pelvienne et que le paramètre est réduit et induré, sans toutefois être nodulaire au toucher, il s'agit d'un cancer de stade IIB. En effet, l'examen clinique ne permet pas de déterminer si un paramètre lisse et induré est dû à une réaction inflammatoire ou à une infiltration tumorale.

Le stade IIIB concerne uniquement les cas où l'on constate une extension nodulaire ou de la tumeur proprement dite à la paroi pelvienne. Aux stades IIB et IIIB, aucune distinction n'est réalisée entre une atteinte paramétriale unilatérale ou bilatérale. Par définition, l'hydronéphrose par obstruction d'un uretère place la patiente dans le stade IIIB.

L'existence d'un œdème bulleux de la vessie et la présence de cellules malignes dans l'urine ne sont pas des signes suffisants pour pouvoir classer la tumeur en stade IV. Seule la confirmation histologique de l'atteinte vésicale indique un stade IVA.

En cas de doute sur la définition du stade, on prend le stade le plus bas qui semble pertinent en l'occurrence.

Traitement

Généralités

Nous abordons nos recommandations en matière de traitements préférentiels sur la base d'une stratification selon la classification FIGO. Dans la littérature, on parle de stade précoce pour les tumeurs de stade IA1, IA2, IB1 et IIA1, et de stade localement avancé pour les tumeurs de stade IIB à IVA. Les

stades IB2 et IIA2 sont associés à une catégorie de tumeurs caractérisées par un volume important (> 4cm) et un risque élevé d'extension lymphatique, et font l'objet d'une approche thérapeutique comparable.

Le cancer du col de l'utérus est une malignité qui, la plupart du temps, infiltre localement les structures pelviennes voisines et ne s'étend au-delà du bassin que bien plus tard. Le contrôle local de la maladie au niveau du bassin revêt une importance cruciale dans la définition du pronostic. A un stade précoce, la résection chirurgicale de la tumeur avec des marges saines est donc curative. La tumeur est par ailleurs sensible à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Cette possibilité de mettre en place un traitement multimodal a fait l'objet de nombreuses études au cours de la dernière décennie. Ces dernières ont abouti à la définition de différentes stratégies thérapeutiques possibles qui, jusqu'à présent, ont rarement été comparées dans le cadre d'essais randomisés. C'est la raison pour laquelle on parle de traitements préférentiels, car ils peuvent varier d'une directive à l'autre, en fonction des moyens disponibles.

Par ailleurs, il convient de noter que la radiochimiothérapie a remplacé la radiothérapie comme traitement de référence pour le cancer du col de l'utérus, si bien que les résultats d'études antérieures (parfois toujours en cours) avec la radiothérapie seule dans l'un de leurs bras doivent probablement être revus [exemple: Eifel PJ et al. 2004. *Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01*].

En cas de cancer de stade précoce (IA, IB1 et IIA1), la chirurgie primaire est le traitement privilégié:

- chez les patientes peu compromises sur le plan médical, qui présentent un faible risque de radiochimiothérapie post-opératoire compte tenu des résultats de la TEP/TDM pré-opératoire ou de la négativité du ganglion sentinelle;
- chez les jeunes patientes, car il permet de conserver un vagin fonctionnel et entraîne moins de dysfonctionnements sexuels;
- chez les patientes qui souhaitent conserver leur fertilité.

Concernant l'hystérectomie radicale, la chirurgie abdominale ouverte reste l'approche chirurgicale de référence, même si la faisabilité et l'innocuité à court terme de la chirurgie laparoscopique et robotisée ont été démontrées dans le cadre de différentes études observationnelles prospectives (11). L'hystérectomie radicale mini-invasive peut être envisagée, en

particulier en cas de faible volume tumoral (< 4cm) (12-17). Nous tenons toutefois à signaler que les résultats à long terme (survie sans maladie et survie globale) des nouvelles techniques, en particulier la chirurgie robotisée, doivent encore être sérieusement évalués. Une étude prospective randomisée qui évalue les trois techniques chirurgicales est actuellement en cours (14).

La radiochimiothérapie primaire est un traitement efficace:

- comme alternative à la chirurgie pour les tumeurs de stade IA, IB1 ou IIA1;
- pour lequel on opte généralement en cas de tumeurs de stade IB2 et IIA2, et ce en raison de la nécessité d'une radiochimiothérapie post-opératoire dans de nombreux cas (étude EORTC, voir plus loin «Stades IB2 et IIA2»);
- de référence pour les tumeurs de stade IIB à IVA.

La radiochimiothérapie consiste en 1 injection de cisplatine 40mg/m² par semaine durant 6 semaines pendant la téléradiothérapie, suivies d'une brachythérapie d'une dose totale proportionnelle au volume tumoral (18), avec une dose totale de minimum 85Gy administrée sur une période de moins de 55 jours.

A cet égard, on a constaté que la radiochimiothérapie à base de cisplatine n'était pas supérieure à la chimiothérapie ne contenant pas de platine (6, 19).

Définitions

Types de chirurgie

- Conisation
- Trachélectomie radicale vaginale de Dargent
- Trachélectomie radicale abdominale
- Hystérectomie radicale vaginale de Schauta
- Hystérectomie radicale vaginale assistée par laparoscopie
- Hystérectomie radicale totale par laparoscopie (éventuellement assistée par robot)
- Hystérectomie radicale abdominale de Wertheim-Meigs

Hystérectomie selon la radicalité

Classification traditionnelle de Piver-Rutledge-Smith (20)

- Type I: hystérectomie simple
- Type II: hystérectomie radicale avec ligature de l'artère utérine au niveau de la moitié de l'uretère
- Type III: hystérectomie radicale avec ligature de l'artère utérine au niveau de l'artère iliaque interne

Classification anatomique de Querleu-Morrow (21)

Classification en fonction de la radicalité des coupes du paramètre antérieur, latéral et postérieur:

Type A:

- uretère: pas de mobilisation;
- paramètre latéral: médiane jusqu'au canal urétéral;
- ligament vésico-utérin: paracervicale;
- ligament utéro-sacré: paracervicale;
- vagin: < 10mm.

Type B:

- uretère mobilisé à partir du canal urétéral;
- paramètre latéral: au niveau du canal urétéral;
- ligament vésico-utérin: au niveau du canal urétéral;
- ligament utéro-sacré: à 10mm de l'insertion sur le col;
- vagin: marge saine ≥ 10mm jusqu'à la limite inférieure de la tumeur.

Type C:

- uretère mobilisé à partir du canal urétéral jusqu'au passage dans le muscle vésical;
- paramètre latéral: latérale jusqu'au canal urétéral, avec marge saine ≥ 15mm jusqu'à l'extension latérale de la tumeur;
- ligament vésico-utérin: au niveau du muscle vésical;
- ligament utéro-sacré: C1: au niveau du rectum après mobilisation et préservation du nerf hypogastrique et du plexus splanchnique pelvien à partir de la partie latérale du ligament utéro-sacré; C2: section transversale complète au niveau du rectum sans mobilisation du nerf hypogastrique à partir de la partie latérale du ligament utéro-sacré;
- vagin: marge saine ≥ 15mm jusqu'à la limite inférieure de la tumeur.

Type D: large résection latérale jusqu'à la paroi pelvienne.

(Les types A, B et C correspondent en grande partie aux types I, II et III).

Lymphadénectomie (22)

Lymphadénectomie pelvienne:

- ganglion sentinelle;
- excision des nœuds lymphatiques (NL) volumineux;
- prélèvement de ganglions lymphatiques pelviens;
- lymphadénectomie pelvienne systématique: NL iliaques internes, NL iliaques externes, NL obturateurs, NL iliaques communs, NL présacrés.

Lymphadénectomie para-aortique:

- inférieure: jusqu'à l'artère mésentérique inférieure;
- supérieure: jusqu'à l'artère et la veine rénales gauches.

Capacité fonctionnelle

- 0: asymptomatique
- 1: symptomatique sans limitation fonctionnelle
- 2: symptomatique et limitation fonctionnelle < 50%
- 3: symptomatique et limitation fonctionnelle > 50%
- 4: totalement grabataire

Classification de l'ASA

(American Society of Anaesthesiologists)

- I: personne en bonne santé, sans prise régulière de médicaments
- II: patient présentant une affection légère non invalidante, traitée ou non par médicaments
- III: patient présentant une atteinte systémique sévère et invalidante, traitée par médicaments
- IV: patient présentant une atteinte systémique sévère qui menace, de manière chronique, le pronostic vital
- V: patient moribond, dont la survie est estimée à moins de 24 heures avec ou sans intervention

Traitements préférentiels

Stade IA1

Le diagnostic de stade IA est posé sur la base d'une conisation. Le compte rendu d'analyse de la pièce de conisation doit inclure les paramètres suivants: marges d'excision, profondeur de l'envahissement du stroma et présence ou absence d'un envahissement de l'espace lymphovasculaire (*Lymphovascular Space Invasion* – LVSI). Ces résultats déterminent la suite de la stratégie thérapeutique.

Si les marges de résection sont négatives, la conisation peut être thérapeutique. Si elles révèlent un carcinome invasif et que la profondeur d'invasion du stroma ne dépasse pas 3mm, une reconisation est généralement recommandée ou, si la patiente ne souhaite plus avoir d'enfant, une hystérectomie simple (23). Toutefois, la survie et le nombre de récurrences ne sont pas moins élevés après une hystérectomie simple qu'après une conisation avec marges de résection saines.

La réalisation d'une hystérectomie simple après conisation pour une tumeur de stade IA1 peut être indiquée pour d'autres raisons (par exemple, des troubles dysfonctionnels). La voie par laquelle est pratiquée l'hystérectomie est d'importance secondaire. Une hystérectomie complémentaire (de type A ou B) est de préférence réalisée soit juste après la conisation (dès que le diagnostic sur les coupes en paraffine est connu), soit dans un deuxième temps, 6 semaines après la conisation.

En l'absence de LVSI, une exploration chirurgicale complémentaire des ganglions pelviens n'est pas indiquée, dans la mesure où la probabilité d'en déceler des positifs est inférieure à 1%. La stratégie à adopter en l'absence de LVSI est sujette à discussion. En effet, bien que certains experts recommandent une excision locale plus radicale (trachélectomie radicale ou hystérectomie radicale de type B) ainsi qu'une exploration des ganglions pelviens pour les tumeurs de stade IA1[+vsi] (24), d'autres avancent, comme c'est le cas pour les tumeurs de stade IA2 et IB1 de moins de 2cm sans LVSI et avec un envahissement limité du stroma, qu'un traitement radical n'est pas nécessaire compte tenu de la faible incidence de l'atteinte des paramètres et des ganglions lymphatiques (voir points «Stade IA2» et «Stades IB1 et IIA1» ci-après) (25).

Stade IA2

Pour les tumeurs de stade IA2, dont le diagnostic repose sur l'exclusion d'une profondeur d'invasion supérieure à 5mm par le biais d'une conisation, une excision locale plus large (ou une trachélectomie radicale ou une hystérectomie radicale de type B) et l'évidement des ganglions pelviens sont tous deux recommandés. Le risque d'atteinte des paramètres et/ou des ganglions pelviens est cependant très limité, si bien qu'une hystérectomie de type A ou une conisation (si la fertilité doit être préservée), avec procédure du ganglion sentinelle ou lymphadénectomie, peut être envisagée (même si les preuves en termes d'efficacité et d'innocuité sont limitées) (26).

L'exploration des ganglions sentinelles, dans le cas présent et pour les tumeurs de stades plus avancés où la chirurgie est préférée à la radiochimiothérapie, doit idéalement être utilisée dans le cadre d'un protocole de recherche (27). Des données récentes laissent penser que la procédure du ganglion sentinelle est tout particulièrement adaptée en présence de tumeurs de moins de 2cm et si un ganglion sentinelle peut être décelé des deux côtés, de préférence par imagerie double au moyen du technétium et du bleu patenté (10, 28, 29). Les patientes non opérables reçoivent, quant à elles, une radiochimiothérapie.

Stades IB1 et IIA1 (tumeurs dont le diamètre est inférieur ou égal à 4cm)

Le pronostic du traitement par chirurgie radicale est comparable à celui de la radiothérapie (téléthérapie + brachythérapie) (preuves de niveau A) (30).

La radiochimiothérapie est néanmoins supérieure à la radiothérapie et est devenue le nouveau traitement de référence (18). De nouvelles études sont donc nécessaires afin de déterminer si la valeur de la chirurgie radicale reste équivalente à

DENOMINATION DU MEDICAMENT: SUTENT® 12,5; 25; 50 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque gélule contient du malate de sunitinib, équivalent à 12,5 mg, 25 mg, 50 mg de sunitinib. Excipient(s): Contenu de la gélule: Mannitol (E421), Croscarmellose sodique, Povidone (K-25), Sétarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule:* Gélatine, Dioxyde de titane (E 171), Oxyde de fer jaune (E 172), Oxyde de fer rouge (E 172), Oxyde de fer noir (E 172). *Encres d'impression:* Gommages laques, Propylène glycol, Hydroxyde de sodium, Povidone, Dioxyde de titane (E171). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gélules. Gélule en gélatine constituée d'une coiffe orange sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 12,5 mg » à l'encre blanche, contenant des granules de couleur jaune orangé. Gélule en gélatine constituée d'une coiffe de couleur caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 25 mg » à l'encre blanche, contenant des granules de couleur jaune orangé. Gélule en gélatine constituée d'une coiffe de couleur caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps de couleur caramel sur lequel est imprimé « STN 50 mg » à l'encre blanche, contenant des granules de couleur jaune orangé. **DONNEES CLINIQUES 1. Indications thérapeutiques:** SUTENT® est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance. SUTENT® est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC), chez l'adulte. SUTENT® est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte. L'expérience du traitement par SUTENT en première ligne est limitée. **2. Posologie et mode d'administration:** Le traitement par sunitinib doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des agents anticancéreux. Dans les GIST et les MRCC, la dose de SUTENT recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines. Dans les pNET, la dose de SUTENT recommandée est de 37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise

(26,7%), 22 (2,1%), 0 (0,0%). Très fréquent: Nausée: 456 (44,0%), 29 (2,8%), 0 (0,0%). Très fréquent: Dyspepsie: 263 (25,4%), 10 (1,0%), 0 (0,0%). Très fréquent: Douleur abdominale/ distension: 175 (16,9%), 21 (2,0%), 1 (0,1%). Très fréquent: Constipation: 120 (11,6%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Très fréquent: Glossoyndie: 114 (11,0%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Douleur buccale: 104 (10,0%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent: Flatulence: 100 (9,6%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Sécheresse de la bouche: 90 (8,7%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Reflux gastro-œsophagien: 82 (6,0%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Dysphagie: 29 (2,8%), 2 (0,2%), 1 (0,1%). Fréquent: Saignement gingival: 26 (2,5%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Apathie buccale: 26 (2,5%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Chéilite: 22 (2,1%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent: Proctalgie: 22 (2,1%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent: Hémorroïdes: 22 (2,1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Gêne buccale: 16 (1,5%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Hémorragie rectale: 16 (1,5%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Érection: 15 (1,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Gêne gastrique: 14 (1,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Perforation intestinale: 2 (0,2%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Pancréatite: 7 (0,7%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections hépatobiliaires: Peu fréquent: Fonction hépatocytique anormale: 3 (0,3%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Très fréquent: Coloration jaune de la peau/Décoloration de la peau/Troubles de la pigmentation: 289 (27,9%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Très fréquent: Syndrome d'erythrodyesthésie palmo-plantaire: 230 (22,2%), 66 (6,4%), 0 (0,0%). Très fréquent: Rash: 190 (18,3%), 5 (0,5%), 1 (0,1%). Très fréquent: Modification de la couleur des cheveux: 173 (16,7%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Très fréquent: Sécheresse de la peau: 142 (13,7%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent: Alopecie: 92 (8,9%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Erythème: 79 (7,6%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Réaction cutanée: 60 (5,8%), 8 (0,8%), 0 (0,0%). Fréquent: Exfoliation cutanée: 57 (5,5%), 4 (0,4%), 0 (0,0%). Fréquent: Prurit: 52 (5,0%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent: Dermatite: 50 (4,8%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent: Œdème péri-orbitaire: 48 (4,6%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent: Altération / modification de la couleur des ongles: 39 (3,8%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Lésion cutanée: 35 (3,4%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Ampoules: 29 (2,8%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent: Acné: 22 (2,1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Hyperpigmentation de la peau: 13 (1,3%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Eczéma: 9 (0,9%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections musculo-squelettiques et systémiques: Très fréquent: Douleurs des extrémités / des membres: 134 (12,9%), 9 (0,9%), 0 (0,0%). Fréquent: Myalgie: 90 (8,7%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent: Arthralgie: 87 (8,4%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent: Spasme musculaire: 44 (4,2%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Mal de dos: 28 (2,7%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent: Faiblesse musculaire: 14 (1,4%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Douleur musculo-squelettique: 12 (1,2%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Fistule anale: 3 (0,3%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Fistule: 1 (0,1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: Insuffisance rénale: 11 (1,1%), 4 (0,4%), 1 (0,1%). Fréquent: Chromaturie: 33 (3,2%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Insuffisance rénale aiguë: 3 (0,3%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Syndrome néphrotique: 2 (0,2%), 1 (0,1%), 1 (0,1%). Peu fréquent: Protéinurie: 7 (0,7%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent: Fatigue/Asthénie: 649 (62,6%), 143 (13,8%), 3 (0,3%). Très fréquent: Inflammation des muqueuses: 189 (18,2%), 11 (1,1%), 0 (0,0%). Très fréquent: Œdème: 120 (11,6%), 5 (0,5%), 0 (0,0%). Fréquent: Pyrexie: 58 (5,6%), 5 (0,5%), 0 (0,0%). Fréquent: Frissons: 42 (4,1%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Douleur thoracique: 23 (2,2%), 5 (0,5%), 0 (0,0%). Fréquent: Douleur: 23 (2,2%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Fréquent: Syndrome pseudo-grippal: 13 (1,3%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Trouble de la cicatrisation: 2 (0,2%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Investigations: Fréquent: Diminution de la fraction d'éjection: 104 (10,1%), 19 (1,8%), 0 (0,0%). Fréquent: Perte de poids: 78 (7,5%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Diminution des globules blancs: 68 (6,6%), 32 (3,1%), 2 (0,2%). Fréquent: Élévation de la lipase: 66 (6,4%), 30 (2,9%), 17 (1,6%). Fréquent: Diminution des plaquettes: 63 (6,1%), 18 (1,7%), 3 (0,3%). Fréquent: Baisse du taux d'hémoglobine: 49 (4,7%), 12 (1,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Élévation de la créatinine-phospho-kinase sérique: 40 (3,9%), 8 (0,8%), 2 (0,2%). Fréquent: Élévation de l'amylose: 37 (3,6%), 17 (1,6%), 2 (0,2%). Fréquent: Élévation de l'aspartate aminotransférase: 33 (3,2%), 8 (0,8%), 1 (0,1%). Fréquent: Élévation de l'alanine aminotransférase: 27 (2,6%), 9 (0,9%), 2 (0,2%). Fréquent: Élévation de la créatinine sérique: 26 (2,5%), 2 (0,2%), 1 (0,1%). Fréquent: Augmentation de la tension artérielle: 18 (1,7%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH): 7 (0,7%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Tout effet indésirable: 974 (93,9%), 482 (46,5%), 112 (10,8%). Les termes suivants ont été combinés: ¹ anorexie et diminution de l'appétit, ² dysgueusie, agueusie et trouble du goût, ³ douleur abdominale et douleur abdominale haute, ⁴ œdème, œdème périphérique et œdème du visage, ⁵ diminution des globules blancs, diminution des neutrophiles et diminution des leucocytes. **Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché** Les types d'effets suivants ont été rapportés après la mise sur le marché de SUTENT®. Ce sont des cas notifiés de façon spontanée ainsi que des événements indésirables graves survenus dans les études en cours, les programmes d'accès étendus, les études de pharmacologie clinique et les études exploratoires dans des indications non approuvées. **Infections et infestations:** Peu fréquent: Infections (avec ou sans neutropénie associée). Des cas graves d'infection (avec ou sans neutropénie associée), y compris pneumonie, ont été rapportés. Quelques cas ont été d'issue fatale. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique:** Peu fréquent: Microangiopathie thrombotique. De rares cas de microangiopathie thrombotique ont été rapportés. L'arrêt temporaire de SUTENT® est recommandé; après résolution et à l'appréciation du médecin, le traitement pourra être repris. **Affections du système immunitaire:** Peu fréquent: Angio-œdème, réaction d'hypersensibilité. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, incluant des angio-œdèmes. **Affections endocriniennes:** Peu fréquent: Hypertthyroïdie. De rares cas d'hypertthyroïdies, dont certaines suivies d'une hypothyroïdie, ont été rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché. **Affections cardiaques:** Peu fréquent: Insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance ventriculaire gauche. Rare: Allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes. Peu fréquent: Cardiomyopathie, épanchement péricardique. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Hémoptysie. **Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: Pancréatite. Rare: Perforation gastro-intestinale. **Affections hépatobiliaires:** Peu fréquent: Insuffisance hépatique. Peu fréquent: Hépatite. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Myopathie et/ou rhabdomyolyse. Formation de fistule. Trouble de la cicatrisation des plaies. Osteonécrose de la mâchoire. De rares cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse, certains associés à une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés. Les patients présentant des signes ou des symptômes de toxicité musculaire devront être traités conformément à la pratique médicale courante. Des cas de formation de fistule ont été rapportés, parfois associés à une nécrose et une régression tumorales, et dans certains cas à une issue fatale. Des cas de trouble de la cicatrisation des plaies ont été rapportés au cours du traitement par le sunitinib. Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez les patients traités par SUTENT®, la plupart étant apparues chez des patients ayant des facteurs de risque identifiés pour l'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier l'exposition aux bisphosphonates par voie IV et/ou un antécédent de pathologie dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, protéinurie, syndrome néphrotique. Des cas de protéinurie et de rares cas de syndrome néphrotique ont été rapportés. La poursuite du traitement par SUTENT® chez les patients présentant une protéinurie modérée à sévère n'a pas été évaluée systématiquement. Le traitement par SUTENT® doit être arrêté chez les patients qui présentent un syndrome néphrotique. **Affections pulmonaires:** Peu fréquent: Épanchement pleural, embolie pulmonaire et insuffisance respiratoire. Des cas d'embolie pulmonaire, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés. Investigations: Fréquent: Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH). ⁶ Fréquence des effets indésirables calculée selon la méthode des 3X/écrit dans les Recommandations sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (Guideline on Summary of Product Characteristics) 5. **Surdosage.** Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote spécifique à ce surdosage, le traitement devra consister en des mesures habituelles de traitement symptomatique. Si cela s'avère nécessaire, la substance active non absorbée peut être éliminée par des vomissements provoqués ou par lavage gastrique. Quelques cas de surdosage ont été rapportés, ces cas ont été associés à des effets indésirables cohérents avec le profil de tolérance connu du sunitinib ou n'ont pas été associés à des effets indésirables. **TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/06/347/001, EU/1/06/347/002, EU/1/06/347/003, EU/1/06/347/004, EU/1/06/347/005, EU/1/06/347/006. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation: 19 juillet 06. Date de dernier renouvellement: 9 janvier 12. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:** médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 16 Mars 2012. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.



With Sutent® for mRCC
Charles is meeting his most important benchmarks

SUTENT®, le traitement de référence en 1^{ère} ligne dans le traitement du carcinome rénal avancé et/ou métastaté (mRCC)^{1,2}:

- Une efficacité démontrée et inégalée jusqu'à présent
 - Survie globale médiane (OS) >2 ans (±26-28 mois)³
 - Survie sans progression médiane (PFS) = 11.0 mois⁴
 - Taux de réponse objective (ORR, RECIST) de 47%³
 - Réponse complète chez 3% des patients³
- Plus de 5 ans d'utilisation sur le marché
 - Dans plus de 100 pays⁵
 - Plus de 150.000 patients traités⁵



et du syndrome d'erythrodyesthésie palmo-plantaire. Ces symptômes peuvent diminuer avec la poursuite du traitement. Une hypothyroïdie peut se développer en cours de traitement. Des troubles hématoLOGIQUES (tels que neutropénie, thrombocytopénie et anémie) sont parmi les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le médicament. Les événements d'issue fatale considérés comme pouvant être liés au sunitinib, ont été: déhiscence multi-viscérale, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie péritonéale, rhabdomyolyse, accident vasculaire cérébral, déshydratation, insuffisance surrénalienne, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, épanchement pleural, pneumothorax, choc et mort subite. Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de GIST, MRCC et pNET dans les études de phase III sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (NCI-CTCAE). Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant l'ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des événements sont définies comme suit: très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1000 à <1/100), rare (≥1/10000 à <1/1000), très rare (<1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Par ailleurs, pour chaque effet indésirable, les données chiffrées mentionnées concernent tous les grades, ainsi que le grade 3 et 4 séparément, en spécifiant pour chacun le nombre et le pourcentage. **Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques:** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: Très fréquent: Neutropénie: 169 (16,3%), 81 (7,8%), 14 (1,4%). Très fréquent: Thrombocytopénie: 155 (14,9%), 55 (5,3%), 9 (0,9%). Très fréquent: Anémie: 131 (12,6%), 34 (3,3%), 6 (0,6%). Fréquent: Leucopénie: 90 (8,7%), 32 (3,1%), 1 (0,1%). Fréquent: Lymphopénie: 26 (2,5%), 15 (1,4%), 1 (0,1%). Peu fréquent: Pancytopénie: 1 (0,1%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections du système immunitaire: Peu fréquent: Hypersensibilité: 4 (0,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections endocriniennes: Fréquent: Hypothyroïdie: 101 (9,7%), 7 (0,7%), 1 (0,1%). Peu fréquent: Hypertthyroïdie: 1 (0,1%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Diminution de l'appétit: 311 (30,0%), 14 (1,4%), 0 (0,0%). Fréquent: Deshydratation: 50 (4,8%), 12 (1,2%), 1 (0,1%). Peu fréquent: Syndrome de lyse tumorale: 2 (0,2%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections psychiatriques: Fréquent: Insomnie: 46 (4,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Dépression: 16 (1,5%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections du système nerveux: Très fréquent: Troubles du goût: 375 (36,2%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Très fréquent: Céphalées: 145 (14,0%), 6 (0,6%), 0 (0,0%). Fréquent: Parosésie: 63 (6,1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Sensation vertigineuse: 57 (5,5%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent: Neuropathie périphérique: 55 (5,3%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Hypoesthésie: 27 (2,6%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Hyperesthésie: 25 (2,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections oculaires: Fréquent: Augmentation des sécrétions lacrymales: 45 (4,3%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Œdème des paupières: 19 (1,8%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Affections cardiaques: Peu fréquent: Insuffisance cardiaque congestive: 4 (0,4%), 3 (0,3%), 1 (0,1%). Peu fréquent: Insuffisance cardiaque: 3 (0,3%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Cardiomyopathie: 3 (0,3%), 1 (0,1%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Épanchement péricardique: 3 (0,3%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Insuffisance ventriculaire gauche: 1 (0,1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Allongement de l'intervalle QT: 1 (0,1%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections vasculaires: Très fréquent: Hypertension: 236 (22,8%), 96 (9,3%), 0 (0,0%). Fréquent: Bouffée vasomotrice: 31 (3,0%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Bouffée de chaleur: 18 (1,7%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Très fréquent: Epistaxis: 126 (12,2%), 4 (0,4%), 0 (0,0%). Fréquent: Dyspnée: 66 (6,4%), 9 (0,9%), 0 (0,0%). Fréquent: Douleur oro-pharyngée: 33 (3,2%), 2 (0,2%), 0 (0,0%). Fréquent: Toux: 30 (2,9%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Dyspnée d'effort: 17 (1,6%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Sécheresse nasale: 15 (1,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Épanchement pleural: 14 (1,4%), 3 (0,3%), 0 (0,0%). Fréquent: Congestion nasale: 14 (1,4%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Embolie pulmonaire: 8 (0,8%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Hémorragie pulmonaire: 2 (0,2%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Peu fréquent: Hémoptysie: 9 (0,9%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Fréquent: Douleur laryngo-pharyngée: 6 (0,6%), 0 (0,0%), 0 (0,0%). Affections gastro-intestinales: Très fréquent: Diarrhée: 542 (52,3%), 61 (5,9%), 0 (0,0%). Très fréquent: Stomatite/stomatite aphteuse: 303 (29,2%), 22 (2,1%), 0 (0,0%). Très fréquent: Vomissements: 277





Every door opened could be a discovery made.

Lilly Oncology

No two cancer patients are alike. That's why Lilly Oncology is committed to developing treatment approaches as individual as the people who need them. We've made many contributions toward improved patient outcomes and—with each door we open—we take another step forward. But helping today's cancer patient isn't enough. Even with over 40 drug targets in development, our quest to help you provide tailored therapy is just beginning.

© 2008, ELI LILLY AND COMPANY. ALL RIGHTS RESERVED.

Lilly
Answers That Matter.

celle de la radiochimiothérapie. Pour l'instant, le choix du traitement (chirurgie ou radiochimiothérapie) dépend toujours du centre hospitalier, avec toutefois une attention spécifique accordée à l'âge de la patiente et à ses préférences. Comme pour les cancers de stade IA2, il y a une tendance à opter pour une chirurgie locale moins radicale (lymphadénectomie et co-nisation ou hystérectomie de type A) pour les tumeurs de stade IB1 présentant des caractéristiques favorables (tumeur inférieure à 2cm, envahissement limité du stroma et absence de LVSI) (31).

Pour les stades IB1 et IIA1, une hystérectomie radicale de type B avec évidemment ganglionnaire pelvien est recommandée (preuves de niveau A) (24, 32). Toutefois, pour qu'un évidement ganglionnaire pelvien pratiqué en cas de cancer du col de l'utérus puisse avoir une valeur thérapeutique en plus d'une valeur pronostique (33), il doit comprendre de préférence au moins 20 ganglions (preuves de niveau D) (34). Le prélèvement de ganglions para-aortiques fait partie des soins individualisés apportés à la patiente, en fonction des constatations pathologiques à l'imagerie, confirmées ou non par la stadification chirurgicale (lymphadénectomie para-aortique préalable à l'hystérectomie radicale) ou la présence de ganglions pelviens pathologiques confirmée sur la coupe en congélation réalisée pendant l'intervention.

D'après des experts (preuves de niveau D), il est préférable de recourir à la radiochimiothérapie primaire pour les patientes chez qui les examens de stadification révèlent la présence de ganglions pathologiques et la chirurgie seule ne permettra pas de contrôler la maladie (35). Chez les patientes présentant des ganglions pelviens volumineux, on peut envisager de réséquer ces derniers avant de procéder à la radiochimiothérapie (extra-péritonéale) (preuves de niveau C).

La radiothérapie primaire est réservée à toutes les patientes présentant une capacité fonctionnelle de niveau 3 (alitées à plus de 50% du temps), à certaines patientes ASA 3 (patientes présentant une atteinte systémique sévère et invalidante traitée par médicaments, par ex. diabète sucré sévère avec complications vasculaires, maladie pulmonaire invalidante ou angine de poitrine) et à toutes les patientes ASA 4 (patientes présentant une atteinte systémique très sévère menaçant de manière chronique le pronostic vital, par ex. les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale avancée) (preuves de niveau A) (30). L'adjonction d'une chimiothérapie n'est pas toujours possible d'un point de vue pratique.

Stades IB2 et IIA2 (tumeurs dont le diamètre est supérieur à 4cm)

Pour les tumeurs dont le diamètre est supérieur à 4cm, il n'existe pas de traitement préférentiel, et ce en raison de l'absence de preuves de niveau A (36). Malgré tout, on peut affirmer que dans ce groupe, il existe un risque substantiel (88%) que la chirurgie radicale primaire seule ne soit pas curative (37) et qu'un traitement adjuvant basé sur les protocoles d'étude GOG92 (38) et 109 (39) soit par conséquent nécessaire. Ces conclusions sont néanmoins controversées, dans la mesure où, dans ces études GOG, l'analyse primaire n'a pas permis de démontrer que la radiothérapie adjuvante était associée à une amélioration significative de la survie globale. Aussi, le traitement primaire privilégié pour ces tumeurs est la radiochimiothérapie, étant donné que l'avantage de la combinaison chirurgie radicale + radiothérapie post-opératoire n'est pas proportionnel aux complications qu'elle entraîne (amélioration de la survie sans progression, mais pas de la survie globale) (preuves de niveau A) (30, 40). Certains auteurs considèrent la radiochimiothérapie primaire avec dose d'irradiation adaptée en fonction de la stadification chirurgicale (voir stades IIB et IIIB ci-après) comme le traitement de référence auquel les autres traitements doivent être comparés (41).

Il importe toutefois d'effectuer, dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire, une sélection minutieuse des patientes (les jeunes, en particulier) chez qui la chirurgie radicale seule peut constituer un traitement curatif. Lorsque les examens clinique et de stadification ne mettent pas en évidence de facteurs de risque nécessitant un traitement post-opératoire, la chirurgie radicale peut faire partie du traitement de première intention. Les options thérapeutiques sont alors les suivantes:

- hystérectomie radicale de type C avec évidemment ganglionnaire pelvien (lymphadénectomie para-aortique, voir plus haut). Critères de préférence/de sélection: très faible probabilité qu'un traitement subséquent soit nécessaire (volume tumoral favorable, absence de preuves d'une atteinte ganglionnaire, score CF/ASA favorable);
- une chimiothérapie néoadjuvante (*neoadjuvant chemotherapy – NACT*) suivie d'une chirurgie radicale est également une option. La radiochimiothérapie est supérieure à la radiothérapie et est actuellement considérée par beaucoup comme le traitement de référence pour cette indication (42). De nombreuses études sur l'utilité de la NACT ont toutefois déjà été menées. Ainsi, la NACT suivie d'une chirurgie radicale a donné de meilleurs résultats que la chirurgie seule en termes de survie sans progression, mais cet avantage n'est pas univoque (43, 44). La NACT suivie

d'un traitement local maximal (chirurgie radicale + radiothérapie) a été plus efficace que le traitement local maximal seul. Dans les essais randomisés comme celui de Sardi et al. (Gyn Oncol, 1997), qui ont prouvé l'utilité de l'adjonction de la NACT au traitement de référence de l'époque, à la chirurgie radicale, à la radiothérapie ou aux deux, le bras de contrôle était en réalité sous-optimal, étant donné que le traitement de référence est désormais la radiochimiothérapie. C'est pour cette raison que l'essai EORTC 55994 compare actuellement la NACT suivie d'une chirurgie radicale avec la radiochimiothérapie. En attendant les résultats de cet essai, la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la chirurgie radicale (avec radiothérapie uniquement si les examens post-opératoires révèlent que des marges de résection ou des ganglions lymphatiques sont positifs) est une alternative possible à la radiochimiothérapie pour cette indication. Critères de préférence/de sélection: volume tumoral défavorable, envahissement incertain des paramètres; le principal objectif est de parvenir à une réduction tumorale par chimiothérapie, afin d'améliorer la résécabilité.

Résection des ganglions lymphatiques volumineux

La résection des lymphadénopathies de grande taille (> 2cm) avant l'administration de la radiochimiothérapie fait l'objet de deux questions controversées:

- la radio(chimio)thérapie permet-elle de stériliser ces ganglions?
- La résection de ces ganglions offre-t-elle un avantage thérapeutique? La résection des ganglions lymphatiques volumineux avant l'administration de la radiothérapie contribue à l'amélioration du pronostic (preuves de niveau C) (33, 45).

Maintenant que la radiochimiothérapie est considérée comme le traitement de référence, ces conclusions doivent être remises en question.

Recommandations concernant le traitement post-opératoire du cancer du col de l'utérus à haut risque de stade IB1, IB2, IIA1 et IIA2

Les facteurs chirurgico-pathologiques qui entraînent un risque de récurrence locale ou métastatique et requièrent un traitement subséquent sont les suivants:

- marges de résection positives (ce qui peut être presque toujours évité par une sélection adéquate des patientes et une planification adaptée du traitement);
- plus d'un ganglion pelvien positif (39).

En dehors de ces indications, les données probantes en faveur de la radio(chimio)thérapie post-opératoire sont limitées et

aucun avantage en termes de survie n'a du reste été démontré. Dans le cadre du choix du traitement, il importe donc de toujours discuter des avantages et des inconvénients avec la patiente. Un diamètre tumoral supérieur à 4cm, une histologie de type adénocarcinome, un degré de différenciation de niveau 3, un envahissement profond du stroma, un LVSI, une extension à l'isthme et l'atteinte d'un ganglion lymphatique sont des facteurs pronostiques défavorables (risque de récurrence), mais pris individuellement, ils ne constituent pas nécessairement une indication pour un traitement subséquent (40, 46). Il importe que la décision de procéder ou non à une radio(chimio)thérapie post-opératoire repose sur l'analyse de l'avantage optimal en termes de survie sans progression par rapport à la morbidité induite par la dose minimale de radiothérapie. La présence de 2 facteurs de risque, notamment un diamètre tumoral supérieur à 4cm, un envahissement profond du stroma et un LVSI, constitue une indication pour une irradiation post-opératoire (preuves de niveau A) (40, 47, 48). En cas de cancer du col de l'utérus à haut risque sans atteinte ganglionnaire, la radiothérapie post-opératoire personnalisée (ensemble du bassin, irradiation de petites zones, pas d'irradiation) sur la base de scores de risque est efficace sur le plan clinique (40, 46, 49-51), mais doit encore être validée (52).

Dans les cas où une radiothérapie post-opératoire est indiquée, la radiochimiothérapie offre de meilleurs résultats que la radiothérapie seule (preuves de niveau A) (6).

Bien que limitées, des données indiquent qu'après une radiothérapie primaire, une chirurgie adjuvante de type A permet un meilleur contrôle local de la tumeur mais sans avantage en termes de survie (53), et ce de manière plus spécifique que dans le groupe des tumeurs volumineuses sans atteinte ganglionnaire (54).

La chirurgie non radicale en première intention suivie d'une radiochimiothérapie est un traitement sous-optimal à éviter (hystérectomie inapplicable). Une chirurgie radicale doit par ailleurs être arrêtée si l'on constate pendant l'opération des éléments qui montrent qu'une irradiation post-opératoire sera nécessaire (ganglions positifs, extension péri-urétrale, début d'envahissement de la vessie, etc.).

Stade IIB

A partir du stade IIB, on parle de cancer du col de l'utérus localement avancé. Comme indiqué plus haut, la radiochimiothérapie à base de cisplatine (radiochimiothérapie concomitante avec téléthérapie pelvienne suivie d'une brachythérapie)

constitue le traitement privilégié. Le volume tumoral et le statut ganglionnaire sont les principaux facteurs pronostiques. La stadification chirurgicale est supérieure à la stadification radiologique (55-57) et constitue la base de la planification d'un traitement personnalisé pour les patientes présentant un score CF/ASA favorable.

Bien que la stadification chirurgicale permet une meilleure stratification pronostique, rien ne prouve qu'elle offre un avantage thérapeutique (55), même si, en théorie, elle permet de réséquer les ganglions pathologiques volumineux avant l'administration de la radiochimiothérapie.

Depuis l'introduction de la radiochimiothérapie à base de cisplatine comme traitement de référence, la planification d'un traitement personnalisé sur la base de la stadification chirurgicale a cependant perdu en intérêt, dans la mesure où rien ne prouve actuellement que l'adjonction d'une radiothérapie para-aortique à la radiochimiothérapie offre un quelconque avantage. De même, on ne sait pas non plus si l'adjonction d'une radiothérapie para-aortique constitue une plus-value chez les patientes n'ayant pas subi de stadification chirurgicale qui sont traitées par radiochimiothérapie.

Pour les patientes jeunes/préménopausées ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire et ne souhaitant pas avoir recours à la radiothérapie, on peut, dans le cadre d'une étude, opter pour une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine suivie d'une chirurgie radicale (44).

Stades IIIB et IVA

La radiochimiothérapie à base de cisplatine est le traitement privilégié en première intention. La radiothérapie personnalisée sur la base de la stadification chirurgicale (ganglions para-aortiques) est réservée aux patientes présentant un bon état de santé général. En présence d'une tumeur de petite taille mais d'une atteinte des ganglions lymphatiques para-aortiques, l'utilité d'un traitement systémique est inconnue. Chez les patientes présentant une charge tumorale élevée et une hydro-néphrose mais qui ont toujours un rein fonctionnel et un score CF inférieur à 4, il convient de poser un stent urétéral avant de procéder à l'irradiation. Ce stent est enlevé après régression de l'œdème induit par l'irradiation. Une opération de Bricker peut être réalisée chez les patientes présentant une fistule vésicovaginale maligne lorsque leur état général le permet, soit avant la radiothérapie prévue, soit simplement en guise de traitement de confort. Lorsque l'état général est mauvais (score CF 4), seul un traitement de confort (analgésiques et contrôle de l'hémorragie vaginale) est administré.

Stade IVB

Environ 8% des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus présentent des métastases (58).

Dans ce cas, la stratégie repose sur un traitement palliatif, avec contrôle des symptômes par chimiothérapie ou radiothérapie locale.

Suivi après le traitement de première intention

Jusqu'à présent, aucune étude randomisée n'a montré que le dépistage actif des récurrences asymptomatiques offre un avantage en termes de survie (59). D'après des études rétrospectives, la fourniture d'explications concernant les symptômes préoccupants (hémorragie ou pertes vaginales sales, douleurs, troubles vésiculaires) et la réalisation intermittente d'un examen clinique semblent être les moyens les plus efficaces de dépister des récurrences locales. Ces dernières apparaissent dans plus de 75% des cas au cours des 2 premières années suivant le traitement de première intention et ont le meilleur pronostic de guérison. La plupart des directives recommandent dès lors un suivi trimestriel au cours des deux premières années et semestriel les 3 années suivantes. L'utilisation de la TEP/TDM dans le cadre du suivi du cancer du col de l'utérus semble prometteuse (63), mais doit faire l'objet d'analyses prospectives et économiques.

Récidive du cancer du col de l'utérus

Le traitement d'un cancer du col de l'utérus récidivant dépend de la nature du traitement de première intention administré précédemment (radiochimiothérapie ou non), de la taille et de la localisation de la récurrence, de l'intervalle sans maladie, de l'état de santé général de la patiente (capacité fonctionnelle) et de sa comorbidité (indice de comorbidité de Charlson). La plupart des récurrences apparaissent au niveau du bassin; les récurrences métastatiques sont plus rares. Une localisation centrale et isolée, la non-fixation à la cavité pelvienne, un long intervalle sans maladie et un volume tumoral inférieur à 3cm sont des facteurs favorables (64).

Le traitement ne peut être curateur que si l'exploration à l'aide d'une radio du thorax et de l'abdomen et d'une TEP/TDM se révèle négative (preuves de niveau B) (65).

Possibilités de traitement

Récidive pelvienne

- Récidive centrale: récurrence dans le dôme vaginal ou les tissus paravaginaux sans fixation de la tumeur à la paroi pelvienne:
 - radiochimiothérapie si pas de radiothérapie pelvienne antérieure;

- exentération si radiothérapie antérieure et score CF/ASA favorable;
- hystérectomie radicale ou brachythérapie si radiothérapie antérieure et tumeur actuelle de petite taille (< 2cm).
- Récidive au niveau de la paroi pelvienne:
 - chirurgie: lésion isolée et opérable, éventuellement chimiothérapie lorsque la tumeur se situe dans une zone non irradiée avant la chirurgie;
 - radiochimiothérapie si tumeur inopérable et/ou pas de radiothérapie antérieure;
 - chirurgie avec radiochimiothérapie: effort maximal avec intention de guérir.

Récidive extra-pelvienne

- Récidive isolée dans les ganglions para-aortiques:
 - radiochimiothérapie;
 - résection chirurgicale; l'utilité de la radiothérapie peropératoire est controversée;
 - chimiothérapie dans le but de prévenir les complications tumorales menaçant le pronostic vital;
 - participation à une étude expérimentale;
 - suivi pour les symptômes.
- Récidive métastatique:
 - chirurgie: métastectomie en cas de métastases pulmonaires ou hépatiques isolées chez les patientes avec un score CF/ASA favorable;
 - chimiothérapie dans le but de prévenir les complications tumorales menaçant le pronostic vital: la chimiothérapie combinée est supérieure à la monochimiothérapie; le protocole standard se compose de cisplatine et de paclitaxel (66); la réponse est meilleure lorsque les récurrences se trouvent en dehors d'une zone irradiée;
- radiothérapie ciblée pour le soulagement des douleurs;
- l'association bevacizumab + chimiothérapie est actuellement étudiée dans le cadre d'un essai de phase III (protocole GOG 240).

Etant donné que, pour l'instant, la stratégie adoptée en cas de récurrence du cancer du col de l'utérus repose encore peu sur des preuves, une concertation pluridisciplinaire est aussi fortement recommandée dans ces situations parfois confuses.

A suivre

- Sécurité oncologique de la dissection du ganglion sentinelle par rapport à l'évidement des ganglions lymphatiques traditionnel
- Utilité de la paramétréctomie si les ganglions lymphatiques sont négatifs
- Utilité de la résection des ganglions lymphatiques si le paramètre est négatif
- Résultats à long terme de la chirurgie radicale mini-invasive
- Avantages de la chimiothérapie néoadjuvante et de consolidation respectivement avant et après la radiochimiothérapie de première intention en cas de cancer du col de l'utérus localement avancé (6)
- L'introduction de radiochimiothérapie moderne soulève de nouvelles questions concernant:
 - l'équivalence thérapeutique de la chirurgie radicale par rapport à la radiochimiothérapie dans le cancer du col de l'utérus de stade précoce;
 - l'utilité de la radiothérapie para-aortique en cas de cancer du col de l'utérus localement avancé;
 - l'utilité de la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie radicale pour les tumeurs de stade IB2, IIA2 et IIB (femmes jeunes et préménopausées) par rapport au traitement de référence actuel, à savoir la radiochimiothérapie;

Résumé du traitement «state-of-the-art» du cancer du col de l'utérus

- La biopsie (coloscopique ou non) est diagnostique.
- Stadification clinique par un gynécologue-oncologue et un radiothérapeute, de préférence sous sédation.
- Des examens tels qu'une TDM thoracique, une TDM abdominale, une IRM de la tumeur cervicale et une TEP/TDM sont recommandés afin d'optimiser la stratégie thérapeutique.
- La radiochimiothérapie de première intention est-elle le traitement de référence pour tous les stades du cancer du col de l'utérus?
- La chirurgie de première intention est le traitement préférentiel pour une sélection de patientes au stade précoce de la maladie ou souhaitant conserver leur fertilité.
- La sélection des patientes pour la chirurgie de première intention vise à réduire au maximum la nécessité d'une radiochimiothérapie post-opératoire: si des données (pré- ou peropératoires) indiquent qu'une radiochimiothérapie est nécessaire, on évite la chirurgie radicale; réduction tumorale éventuelle pour les grandes adénopathies.
- La lymphadénectomie pelvienne englobe au moins 20 ganglions.
- Le compte rendu anatomopathologique comprend les informations minimales suivantes: sous-type pathologique, degré de différenciation, taille de la tumeur, présence d'un envahissement des vaisseaux lymphatiques, longueur du paramètre, description des marges de résection, nombre de ganglions positifs par rapport au nombre total de ganglions pelviens et para-aortiques.

- l'utilité de la réduction des lymphadénopathies volumineuses avant la radiochimiothérapie
- Efficacité de la chirurgie non radicale avec lymphadénectomie pour les tumeurs de stade IA2 et IB1 avec caractéristiques favorables (volume tumoral inférieur à 2cm et absence de LVSI) (31)
- Efficacité de la NACT suivie d'une chirurgie non radicale avec lymphadénectomie chez les patientes qui entrent généralement en ligne de compte pour une chirurgie radicale (stades IA2, IB1 et IIA1) (31).

Références

- De Sutter PVWOG-Oncologieregistratie 1998-2002. Deel 2: cervixcarcinoom. Tijdschrift voor Geneeskunde 2006;62:832-7.
- Van Eycken E, De Wever N. Cancer incidence in Belgium 2008.
- Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. FIGO committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:107-8.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1137-43.
- Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004;22:872-80.
- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMA). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2010 CD008285.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144-53.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999;17(5):1339.
- Vlayen J, Stordeur S, Van den Bruel A, Mambourg F, Eysen M. Positron Emissie Tomografie: een update. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2009. KCE reports 110A (D/2009/10.273/24).
- Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel node concept in cervical cancer: AGO Group. J Clin Oncol 2008;26:2943-51.
- Kruijdenberg CB, van den Einden LC, Hendriks JC, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Robot-assisted versus total laparoscopic radical hysterectomy in early cervical cancer: a review. Gynecol Oncol 2011;120:334-9.
- Jackson KS, Das N, Naik R, et al. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy vs. radical abdominal hysterectomy for cervical cancer: a match controlled study. Gynecol Oncol 2004;95:655-61.
- Chen Y, Xu H, Li Y, et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. Ann Surg Oncol 2008;15:2847-55.
- Obermair A, Gebiski V, Frumovitz M, et al. A phase III randomized clinical trial comparing laparoscopic or robotic radical hysterectomy with abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer. J Minim Invasive Gynecol 2008;15:584-8.
- Lowe MP, Chamberlain DH, Kamelle SA, Johnson PR, Tillmanns TD. A multi-institutional experience with robotic-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2009;113:191-4.
- Naik R, Jackson KS, Lopes A, Cross P, Henry JA. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy- a randomised phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements. BJOG 2010;117(6):746-51.
- Hong JH, Choi JS, Lee JH, et al. Comparison of Survival and Adverse Events between Women with Stage IB1 and Stage IB2 Cervical Cancer Treated by Laparoscopic Radical Vaginal Hysterectomy. Ann Surg Oncol 2011 Jul 16.
- Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. J Clin Oncol 2007;25:2952-65.
- Green JA, Kinwan JJ, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD002225. DOI: 10.1002/14651858.CD002225.pub2.
- Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy in women with cervical cancer. Obstet Gynecol 1974;44:265.
- Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol 2008;9(3):297-303.
- Cibula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer—surgical anatomy and proposal for a new classification system. Gynecol Oncol 2010;116(1):33-7.
- Hefler LA, Polterauer S, Schneitter A, et al. Repeat surgery in patients with cervical cancer stage FIGO IA1: a series of 156 cases and a review of the literature. Anticancer Res 2010;30(2):565-8.
- Petignat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. BMJ 2007;335(7623):765-8.
- Lanowska M, Morawietz L, Sikora A, et al. Prevalence of lymph nodes in the parametrium of radical vaginal trachelectomy (RVT) specimen. Gynecol Oncol 2011;121(2):298-302.
- Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? Gynecol Oncol 2011;120(3):321-5.
- Hauspys J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;105(2):285-90.
- van de Lande J, Torrença B, Rajmakers PG, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol 2007;106(3):604-13.
- Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. J Clin Oncol 2011;29(13):1686-91.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet 1997;350(9077):535-40.
- Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? Gynecol Oncol 2011;120(3):321-5.
- Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. Gynecol Oncol 2001;80(1):3-12.
- Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? Gynecol Oncol 2005;99:536-44.
- Lanowska M, Vasiljeva J, Chiantera V, et al. Implication of the examining pathologist to meet the oncologic standard of lymph node count after laparoscopic lymphadenectomy. Oncology 2010;79:161-7.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines. Cervical Cancer, version 1.2011. NCCN.org.
- Moore DH. Treatment of stage IB2 (bulky) cervical carcinoma. Cancer Treat Rev 2003;29(5):401-6.
- Yessaian A, Magrister A, Burger RA, Monk BJ. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2004;94(1):61-6.
- Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1999;73(2):177-83.
- Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000;18(8):1606-13.
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(1):169-76.
- Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25(19):2804-10.
- Tierney J. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD001774. DOI: 10.1002/14651858.CD001774.pub2.
- Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD007406. DOI: 10.1002/14651858.CD007406.pub2.
- Yin M, Zhao F, Lou G, et al. The long-term efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy compared with radical surgery alone or concurrent chemoradiotherapy on locally advanced-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2011;21(1):92-9.
- Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer 1995;5:250-6.
- Sartori E, Tisi G, Chiudinelli F, La Face B, Franzini R, Pecorelli S. Early stage cervical cancer: adjuvant treatment in negative lymph node cases. Gynecol Oncol 2007;107:5170-4.
- Bilek K, Ebeling K, Leitsmann H, Seidel G. Radical pelvic surgery versus radical surgery plus radiotherapy for stage IB carcinoma of the cervix uteri: preliminary results of a prospective randomized clinical study. Arch Geschwulstforsch 1982;52(3):223-9.
- Rogers S, Siu S, Luesly D, Bryant A, Dickinson H. Adjuvant radiotherapy and chemoradiotherapy after surgery for cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 7 (4) (2009), p. CD 007583.
- Van de Putte G, Lie AK, Vach W, Baekelandt M, Kristensen GB. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2005;99(1):106-12.
- Yeo RM, Chia YN, Namuduri RP, et al. Tailoring adjuvant radiotherapy for stage IB-IIA node negative cervical carcinoma after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection using the GOG score. Gynecol Oncol 2011; available on line.
- Biewenga P, van der Velden J, Mol BW, et al. Prognostic model for survival in patients with early stage cervical cancer. Cancer 2011;117(4):768-76.
- Biewenga P, van der Velden J, Mol BW, et al. Validation of existing prognostic models in patients with early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2009;115(2):277-84.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Gynecologic Oncology Group. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2003;89(3):343-53.
- Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M, et al. Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. Int J Gynecol Cancer 2010;20(2):268-75.
- Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2003;89(1):160-7.
- Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extrafascial laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2007;105(2):304-11.
- Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 2008;112(9):1954-63.
- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2006.
- Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. Am J Obstet Gynecol 2011;204(6):466-78.
- Zola P, Fuso L, Mazzola S, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. Gynecol Oncol 2007;107(1 Suppl 1):S150-4.
- Eit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M; members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. Curr Oncol 2010;17(3):65-9.
- Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum NR, et al. Clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010;8(12):1388-416.
- Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol 2009;112(1):104-9.
- Friedlander M, Grogan M, US Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. Oncologist 2002;7:342-7.
- Pallardy A, Bodet-Milin C, Oudoux A, et al. Clinical and survival impact of FDG PET in patients with suspicion of recurrent cervical carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37(7):1270-8.
- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2004;22(15):3113-9.

Efficacité dans tous les sous-groupes, quelle que soit la ligne thérapeutique, et maintenance comme nouveau paradigme: les atouts 2012 du bevacizumab (Avastin[®], Roche)

Jan Van Ham

Le VEGF est un promoteur précoce et persistant de l'angiogenèse tumorale (1). C'est donc très logiquement qu'une inhibition soutenue de ce VEGF conduit à une régression tumorale de longue durée, comme l'ont montré plusieurs études précliniques (2, 3). Ce concept, qui est à l'origine de celui de la maintenance, a conduit à l'élaboration de l'essai TML, dont les derniers résultats ont été présentés en séance plénière au cours du 14th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer à Barcelone. Le point sur TML, mais aussi sur d'autres résultats qui mettent en exergue le potentiel du bevacizumab.

Associer le bevacizumab à la chimiothérapie est le standard thérapeutique de première (4) et de deuxième ligne du cancer du côlon en phase métastatique (5), l'adjonction de bevacizumab permettant une amélioration significative de la PFS et de la survie globale. Cependant, et malgré le fait que des analyses de sous-groupes aient été programmées, les groupes envisagés dans les divers essais étaient trop réduits pour pouvoir tirer des conclusions définitives. Ce qui a conduit Herbert Hurwitz (Duke University, Durham) à colliger les résultats de 7 essais randomisés contrôlés concernant le bevacizumab en première et en deuxième ligne (6). Ce sont les données de ces 3.763 patients provenant de toutes les régions du monde, et sur une période de plus de dix ans, qui ont été analysées quant aux sites métastatiques, à l'âge, au statut KRAS, au type de chimiothérapie (monothérapie, doublets) et à son schéma (irinotecan, oxaliplatine) en termes de PFS et de survie globale. Celle-ci atteint 18,7 mois pour l'ensemble du groupe [contre 16,1 mois avec la chimiothérapie seule (HR = 0,80; p = 0,003)], tous les sous-groupes bénéficiant de façon significative de l'ajout de bevacizumab, à l'exception des patients avec mutation du KRAS. La même remarque vaut pour la PFS [8,8 mois contre 6,4 mois (HR = 0,57; p < 0,0001)], «suggérant, selon Hurwitz, que c'est par l'augmentation du contrôle de la tumeur que l'on obtient une amélioration de la survie globale. Enfin, aucune surprise n'apparaît lorsqu'on collige les résultats en terme de sécurité. De plus, bien que ces effets secondaires soient cliniquement pertinents, leur incidence reste faible», conclut-il.

Bien que séduisant, notamment dans des essais précliniques, le concept du traitement de maintenance par le bevacizumab n'avait jamais été réellement exploré. «Et pourtant, lorsqu'on analyse les essais observationnels non randomisés, tels que BRiTE et ARIES, force est de constater que ce sont les patients qui ont continué le bevacizumab associé à la chimiothérapie après progression qui ont obtenu les meilleurs résultats en survie globale», remarque Thierry André (Villejuif).

TML confirme la maintenance (7)

Bien que séduisant, notamment dans des essais précliniques (2, 3), le concept du traitement de maintenance par le bevacizumab n'avait jamais été réellement exploré. «Et pourtant, lorsqu'on analyse les essais observationnels non randomisés, tels que BRiTE (8) et ARIES (9), force est de constater que ce sont les patients qui ont continué le bevacizumab associé à la chimiothérapie après progression qui ont obtenu les meilleurs résultats en survie globale», remarque Thierry André (Villejuif). C'est dans ce contexte que TML (ML18147), la première étude randomisée de phase III, a vu le jour au sein du groupe allemand d'oncologie digestive (AIO), une idée séduisante qui a rapidement entraîné d'autres pays à participer à cet essai, sous l'égide des laboratoires Roche. Pratiquement, 820 patients ont été inclus après avoir démontré une progression de la maladie sous chimiothérapie de première ligne (irinotecan

ou oxaliplatine) associée au bevacizumab et randomisés selon deux groupes: chimiothérapie standard seule (n = 411) ou associée à du bevacizumab 2,5mg/kg/sem (n = 409). Pour rappel, tous les patients avec cancer du côlon métastatique en progression étaient inclus sauf si la progression débutait > 3 mois après la dernière dose de bevacizumab, ou en cas de PFS < 3 mois avec le traitement de première ligne ainsi que les patients ayant reçu du bevacizumab durant < 3 mois consécutifs.

Les premiers résultats ont montré un bénéfice intéressant en survie globale avec un HR = 0,83 après stratification du risque (p = 0,0211), la survie atteignant 11,2 mois contre 9,8 sans maintenance. «Mieux, remarque Thierry André, ce bénéfice est constant quel que soit le sous-groupe prédéfini, à l'exception peut-être des femmes, chez lesquelles l'effet est neutre. L'importance de ce bénéfice est d'autant plus manifeste que près des 2/3 des patients ont reçu ensuite au moins un autre schéma thérapeutique...» La PFS a également été améliorée de manière substantielle: 5,7 mois contre 3,1 mois (HR = 0,67 après stratification; p < 0,0001), tous les sous-groupes obtenant un bénéfice statistiquement significatif (hormis les femmes ici aussi) avec un taux de contrôle de la maladie significativement plus élevé (68% contre 54%; p < 0,0001), sans augmentation significative des effets secondaires classiques et connus sous bevacizumab. «Première étude à démontrer l'impact d'une inhibition prolongée du VEGF en plus du traitement standard de première ligne, TML nous offre une nouvelle option thérapeutique chez les patients qui ont progressé après le traitement de première ligne, avec un profil de sécurité acceptable. De quoi en faire un nouveau modèle thérapeutique?», conclut Thierry André.

TML, une étude «biomarquante» concernant la poursuite du bevacizumab après progression quel que soit le statut KRAS (8)

Près de 40% des patients avec cancer colorectal métastatique ont une tumeur avec mutation du KRAS (9), mais la valeur pronostique du statut KRAS n'a pas été complètement élucidée (10). «Cependant, si l'on sait qu'il s'agit d'un marqueur prédictif négatif de réponse aux inhibiteurs de l'EGFR (11), il semblerait que cela ne soit pas le cas avec le bevacizumab (12)», remarque le Pr Eric Van Cutsem (KU Leuven). C'est dans ce contexte que ML18147 avait inclus une analyse exploratoire du rapport entre le statut KRAS et le pronostic de patients traités par bevacizumab (7).

Cet essai, qui avait inclus 820 patients, a permis de retirer des données conclusives chez 616 d'entre eux (315 dans le bras bevacizumab + chimiothérapie qui comportait 164 tumeurs avec mutation, 301 dans le bras chimiothérapie seule qui comptait 136 tumeurs avec mutation).

L'analyse de la survie globale a montré un avantage significatif du bras bevacizumab dans le sous-groupe des tumeurs «sauvages» (15,4 mois contre 11,1 mois; HR = 0,69; p = 0,0052), avantage qui n'a pas été retrouvé dans le bras «mutants» (10,4 mois contre 10,0 mois; HR = 0,91; p = 0,4969). «La différence entre les deux courbes est probablement liée aux traitements reçus ultérieurement, traitements qui, eux, sont liés au statut KRAS, remarque le Pr Van Cutsem, raison pour laquelle il est beaucoup plus intéressant de s'intéresser à la survie sans progression pour apprécier le phénomène.» Cette survie sans progression est, elle, améliorée sous bevacizumab quel que soit le statut KRAS (6,4 mois contre 4,5 mois; HR = 0,61; p < 0,0001 pour les KRAS wt, et 5,5 mois contre 4,1 mois; HR = 0,70; p = 0,0027 pour les KRAS mutants).

Outre l'intérêt du bevacizumab dans toutes les situations de cancer colorectal métastatique, TML confirme également que continuer le bevacizumab après progression est aujourd'hui une option thérapeutique à envisager après échec du traitement de première ligne associant chimiothérapie et bevacizumab, indépendamment du statut KRAS, concluent les auteurs.

Outre l'intérêt du bevacizumab dans toutes les situations de cancer colorectal métastatique, cette étude confirme également que continuer le bevacizumab après progression est aujourd'hui une option thérapeutique à envisager après échec du traitement de première ligne associant chimiothérapie et bevacizumab, indépendamment du statut KRAS, concluent les auteurs.

Références

1. Inoue M, Hager JH, Ferrara N, Gerber HP, Hanahan D. VEGF-A has a critical, nonredundant role in angiogenic switching and pancreatic beta cell carcinogenesis. *Cancer Cell* 2002;1(2):193-202.
2. Baluk R, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15(1):102-11.
3. Inai T, Mancuso M, Hashizume H, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol* 2004;165(1):35-52.
4. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12:89.
5. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38(6):618-25.
6. Hurwitz H, Tebbutt N, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: overall and subgroup analysis of pooled data from randomized controlled trials. *ESMO 14th World Congress on Gastrointestinal Cancer*. Abstract#O-0018.
7. André T, Vieitez J, Bouché O, et al. Bevacizumab + chemotherapy beyond first progression in metastatic colorectal cancer patients previously treated with bevacizumab-based therapy. TML study group findings. 14th WCGC, Barcelone 2012. Abstract#O-0020.
8. Van Cutsem E, Vieitez J, Bouché O, et al. Randomised phase III study of bevacizumab + chemotherapy beyond progression in bevacizumab-treated patients with metastatic colorectal cancer: TML study KRAS subgroup findings. 14th WCGC, Barcelone 2012. Abstract#O-0021.
9. Kamnoub A, Weinberg R. Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(7):517-31.
10. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34.
11. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-9.
12. Hurwitz H, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009;14(1):22-8.

Directives relatives au traitement chirurgical de la néoplasie intra-épithéliale vaginale et du cancer invasif du vagin

Fatima Ahankour, Eric de Jonge, Frederic Amant, Johan Van Ginderachter, Philippe Tummers, Patrick Neven
 Au nom du bijzondere-interessegroep (BIG) du Vlaamse Werkgroep Oncologische Gynaecologie (VVOG)

Keywords: surgery – vaginal cancer

Les présentes recommandations de la VVOG sont une version actualisée de celles de 2008 et décrivent un standard minimum pour les soins à dispenser par un gynécologue-oncologue, après concertation dans le cadre d'une consultation oncologique pluridisciplinaire. Elles sont basées sur des preuves scientifiques, ont un caractère consultatif et sont conformes aux recommandations nationales du Collège d'Oncologie, couplées à des exigences de qualité minimales. Les recommandations de la VVOG tentent de placer les informations dans un cadre contextuel et de mettre l'accent sur certains aspects applicables à la pratique locale en Flandre. Stratégie de recherche: ces recommandations ont été établies sur la base d'un examen des protocoles et directives cliniques existants, ainsi que de la littérature disponible sur Medline jusqu'au mois d'octobre 2011 inclus.

Niveaux de preuve

- Niveau A: études randomisées, études de cohorte prospectives
- Niveau B: études de cohorte rétrospectives avec protocole cohérent, études cas-témoins, extrapolations d'études de niveau A
- Niveau C: études de séries de cas ou extrapolations d'études de niveau B
- Niveau D: opinion d'experts

Introduction

Le cancer primitif du vagin est une tumeur maligne rare qui se manifeste généralement entre 40 et 70 ans. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épi-

dermoïde (environ 90% des cas), suivi de l'adénocarcinome (environ 5%) et d'autres types relativement rares comme le mélanome malin.

Bien plus fréquentes, les tumeurs secondaires du vagin sont généralement la conséquence de l'extension directe d'un cancer du col de l'utérus, de l'endomètre, du côlon/rectum, de la vulve ou de la vessie, mais peuvent également être dues à un cancer de l'endomètre ou choriocarcinome primitif qui a métastasé.

Les principaux facteurs de risque du cancer du vagin sont les lésions pré malignes ou malignes du col de l'utérus, lesquelles sont en grande partie associées au HPV. Environ 30% des patientes souffrant d'un cancer primitif du vagin ont déjà été traitées pour un carcinome *in situ* ou invasif du col utérin moins de 5 ans auparavant (1-3). D'autres facteurs de risque potentiels ont également été décrits, comme l'exposition *in utero* au DES, une néoplasie intra-épithéliale vaginale et une irradiation pelvienne antérieure (4, 5).

Les métastases du cancer du vagin se propagent essentiellement par voie lymphogène aux territoires ganglionnaires. Les lésions du tiers distal du vagin sont d'abord drainées via les territoires ganglionnaires inguino-fémoraux.

Néoplasie intra-épithéliale vaginale (NIVA)

La néoplasie intra-épithéliale vaginale (NIVA) est décrite comme un facteur causal potentiel d'apparition du cancer du vagin. Toutefois, dans la mesure où les lé-

sions de type NIVA sont généralement traitées immédiatement, leur réel potentiel malin reste incertain.

Diagnostic

Il est recommandé de réaliser une biopsie de toute lésion cliniquement suspecte. Un examen colposcopique est indiqué en cas de cytologie cervicale anormale ou de saignements de contact avec une cytologie cervicale normale, dans le cadre du suivi après le traitement d'une NIVA et en présence de toute lésion suspecte sur le plan macroscopique.

Traitement

Les NIVA peuvent être traitées par le biais d'une excision locale ou par ablation ou vaporisation au laser. En présence de lésions multifocales, un traitement à base de 5-fluoro-uracile peut être envisagé.

Cancer invasif du vagin

Dépistage

Il n'existe aucune donnée probante concernant le dépistage du cancer du vagin.

Diagnostic et stadification

- Antécédents personnels et familiaux.
- Examen clinique complet, y compris examen gynécologique.
- Examens préopératoires:
 - examen clinique avec vulvoscopie et biopsie;
 - prélèvement pour cytologie cervicale;
 - attention particulière accordée à l'extension locale, ainsi qu'aux métastases au niveau des ganglions inguinaux et supraclaviculaires;
 - biochimie, y compris antigène SCC (*squamous cell cancer* – cancer épidermoïde) et ACE;
 - radio du thorax;
 - IRM pour évaluer l'extension locale;
 - TEP/TDM pour évaluer l'extension régionale;
 - aspiration cytologique à l'aiguille fine ou microbiopsie en présence de ganglions lymphatiques suspects dans la région inguino-fémorale;
 - d'autres examens, tels que la cytoscopie, la rectoscopie, etc., peuvent être envisagés.

Classification FIGO du cancer du vagin

- Stade I: tumeur limitée à la paroi vaginale.
- Stade II: tumeur étendue au tissu sous-vaginal, mais pas à la paroi pelvienne.
- Stade III: tumeur étendue à la paroi pelvienne.
- Stade IV: tumeur étendue au-delà du bassin ou extension

tumorale à la muqueuse vésiculaire ou rectale:

- IVA: envahissement tumoral de la muqueuse vésiculaire et/ou rectale et/ou extension tumorale au-delà du bassin;
- IVB: métastases à distance.

Traitement

Généralités

Compte tenu de la rareté du cancer du vagin, l'expertise en matière de traitement est souvent limitée. Ce dernier doit être individualisé et dépend principalement du stade et de la localisation de la lésion. La localisation anatomique et les considérations d'ordre psychosexuel jouent généralement un rôle majeur dans le traitement. La proximité de la vessie, du rectum et de l'urètre est un facteur limitatif important pour la dose d'irradiation et les marges chirurgicales maximales pouvant être obtenues. Pour la majorité des patientes, la conservation d'un vagin fonctionnel constitue par ailleurs un aspect essentiel.

Chirurgie locale

La chirurgie n'a qu'un rôle limité dans le traitement du cancer du vagin et ne peut être envisagée que dans de très rares cas. Les petits carcinomes localisés dans le tiers inférieur du vagin (stade I) peuvent éventuellement être traités par voie chirurgicale. Dans ce cas, une hystérectomie radicale avec vaginectomie partielle et lymphadénectomie pelvienne bilatérale est réalisée (6-9).

Chez les patientes atteintes d'un cancer du vagin de stade IVA ou souffrant d'une récurrence centrale après avoir subi une irradiation, une exentération peut être envisagée (10). Chez les jeunes femmes, une transposition ovarienne (par coelioscopie) peut être pratiquée avant le traitement radiothérapeutique primaire.

Radiothérapie

En principe, la radiothérapie est le traitement de prédilection pour tous les stades du cancer du vagin (11-14). Comme indiqué dans le paragraphe précédent, une approche chirurgicale peut être adoptée dans certains cas très précis.

La combinaison irradiation externe + brachythérapie est l'approche généralement privilégiée car elle permet de délivrer une dose tumorale plus élevée (12), et ce par analogie avec la radiothérapie primaire du cancer du col de l'utérus. Si la tumeur a un volume tel qu'il ne permet pas d'administrer une brachythérapie adéquate, l'irradiation peut être réalisée de manière entièrement externe, avec de bons résultats en termes de survie et de contrôle local.

Compte tenu du drainage lymphatique du vagin, tant ce dernier que l'ensemble du petit bassin doivent être irradiés. Il est recommandé de toujours irradier aussi les territoires ganglionnaires régionaux, ainsi que l'aîne si la tumeur est localisée dans le tiers inférieur du vagin/de la vulve.

Résumé du traitement «state-of-the-art» du cancer du vagin

- Réalisation de prélèvements pour poser le diagnostic de cancer primitif ou secondaire du vagin.
- Cartographie des lésions multifocales de la vulve au moyen de biopsies.
- Examens de stadification: examen clinique avec description du plus grand diamètre et de la localisation de la tumeur; palpation des ganglions inguinaux et supraclaviculaires, aspiration cytologique à l'aiguille fine en présence de ganglions inguinaux cliniquement suspects, cystoscopie et rectoscopie sur indication, radio du thorax, IRM et TEP/TDM.
- Tumeurs localisées dans le tiers supérieur du vagin: traitement analogue à celui du cancer du col de l'utérus.
- Tumeurs localisées dans le tiers inférieur du vagin: traitement analogue à celui du cancer de la vulve.

Radiochimiothérapie

Par analogie avec le traitement du cancer du col de l'utérus, certains éléments indiquent que la combinaison radiothérapie + chimiothérapie permet un meilleur contrôle local de la maladie aux stades avancés du cancer du vagin (15, 16). Différents protocoles sont utilisés. Ainsi, lorsque la plus grande partie de la tumeur se situe dans le tiers inférieur du vagin/de la vulve, on opte généralement pour un traitement semblable à celui du cancer de la vulve. En revanche, dans tous les autres cas, on préférera une approche analogue à celle du cancer du col de l'utérus.

Suivi

Le schéma de suivi ci-après est recommandé: tous les 3 mois pendant les 2 premières années, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans après la pose du diagnostic primaire et, ensuite, tous les ans. Une anamnèse ciblée et un examen clinique minutieux sont indiqués. A l'inverse, la réalisation d'un examen d'imagerie médicale de routine pour le dépistage d'éventuelles métastases à distance n'est généralement pas recommandée. Toutefois, si la patiente est symptomatique, une imagerie médicale ciblée s'impose.

Traitement des récurrences

En cas de récurrence, l'approche adoptée dépend essentiellement de la nature du traitement primaire. Chez certaines patientes bien particulières ayant déjà reçu une radiothérapie, on peut opter pour une exentération. Après une chirurgie primaire, la radiothérapie occupe une place centrale dans le traitement des récurrences.

Références

1. Benedet JL, Murphy KJ, Fairey RN, Boyes DA. Primary invasive carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1983;62:715-9.
2. Peters WA, Kumar NB, Morley GW. Carcinoma of the vagina. *Cancer* 1985;55:892-7.
3. Rubin SC, Young J, Mikuta JJ. Squamous carcinoma of the vagina: treatment, complications en long-term follow up. *Gynecol Oncol* 1985;20:346-53.
4. Pride GL, Buehler DA. Carcinoma of vagina 10 or more years following pelvic irradiation therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:513-8.
5. Rome RM, England PG. Management of vaginale intra-epithelial neoplasia: a series of 132 cases with long term follow up. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:382-90.
6. Tjalma WAA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, Naik R, Nordin AJ, Weyler JJ. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 2001;81:360-5.
7. Stock RG, Chen ASJ, Sesi J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995;56:45-52.
8. Al-Kurdi M, Monaghan JM. Thirty-two years experience in management of primary tumours of the vagina. *BJOG* 1981;88:1145-50.
9. Cuttillo G, Gignini P, Pizzi G, et al. Conservative treatment of reproductive and sexual women with squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 2006;103:234-7.
10. Van Dam P, Sonnemans H, van Dam PJ, Verkinderen L, Dirix LY. Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:89-92.
11. Frank SJ, Thingran A, Levenbach C, eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:138-47.
12. Tewari KS, Cappuccini F, Puthawala AA, et al. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy. *Cancer* 2000;91:758-70.
13. Perez CA, Grigsby PV, Ganpagaoglu M, Mutch PG, Loket MA. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:37-45.
14. Tran PT, Su Z, Lee P, et al. Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecol Oncol* 2007;105:641-9.
15. Kirkbridge P, Fyles A, Rawlings GA, et al. Carcinoma of the vagina: experience at the Princess Margaret Hospital (1974-1989). *Gynecol Oncol* 1995;56:435-43.
16. Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW, et al. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:110-7.

A découvrir sur www.oncohemato.be



Tour d'horizon de l'hadronthérapie

Aujourd'hui, le cancer touche 1 Belge sur 3. Le traitement de cette maladie représente un défi de taille pour le monde médical. La radiothérapie, utilisée seule ou associée à la chirurgie et à la chimiothérapie, est l'un des moyens permettant de traiter les patients atteints d'un cancer. La radiothérapie utilise

des rayons ionisants: rayonnement électromagnétique (photons) ou corpusculaire avec les électrons ou les hadrons (neutrons, protons, ions légers, etc.) pour tuer les cellules tumorales. La radiothérapie conventionnelle fait appel à des photons et/ou des électrons; l'utilisation d'hadrons est, quant à elle, relativement récente.



LET'S WORK

ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM



Réunions en automne régionales

Développements récents dans le cancer de la prostate avancé : La pratique clinique quotidienne

Discussion pluridisciplinaire, partant de cas cliniques

Liège

Date le jeudi 13 septembre 2012, 19.00 h

Location Crowne Plaza Hôtel, Rue du Mont Saint-Martin 11, Liège

Orateurs Dr. Brieuc Sautois, oncologue médical, *Centre Hospitalier Universitaire de Liège*
Prof. David Waltregny, urologue, *Centre Hospitalier Universitaire de Liège*
Dr. Johanne Hermesse, radiothérapeute, *Centre Hospitalier Universitaire de Liège*

Namur

Date le mardi 27 novembre 2012, 19.00 h

Location Le Cercle de Wallonie, Avenue de la Vecquée 21, Namur

Orateurs Prof. Bertrand Tombal, urologue, *Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles*
Dr. Lionel D'Hondt, oncologue médical, *Cliniques Universitaires Mont-Godinne, Dinant*
Dr. Jean-Charles Goeminne, oncologue médical, *Clinique Sainte-Elisabeth, Namur*

Bruxelles

Date le jeudi 29 novembre 2012, 19.00 h

Location Hotel Conrad, Avenue Louise 71, Bruxelles

Orateurs Prof. Jean-Pascal Machiels, oncologue médical, *Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles*
Dr. Thierry Gil, oncologue médical, *Institut Jules Bordet, Bruxelles*
Prof. Thierry Roumeguere, urologue, *Hôpital Erasme ULB, Bruxelles*

Inscription:

Vous pouvez confirmer votre présence en envoyant votre nom, spécialité et hôpital par e-mail à mvdpaar@its.jnj.com.

JanssenAcademy est le label de qualité de Janssen qui devient synonyme de qualité supérieure en matière de formation médico-scientifique et se donne pour but d'être un partenaire important dans l'éducation scientifique relative aux domaines thérapeutiques dans lesquels Janssen est actif.

Directives relatives au traitement chirurgical de la néoplasie intra-épithéliale vulvaire et du cancer invasif de la vulve

Fatima Ahankour, Eric de Jonge, Frederic Amant, Johan Van Ginderachter, Philippe Tummers, Patrick Neven

Au nom du 'bijzondere-interessegroep (BIG)' du Vlaamse Werkgroep Oncologische Gynaecologie (VVOG)

Keywords: surgery – vulvar cancer – sentinel

Les présentes recommandations de la VVOG sont une version actualisée de celles de 2008 et décrivent un standard minimum pour les soins à dispenser par un gynécologue-oncologue, après concertation dans le cadre d'une consultation oncologique pluridisciplinaire. Elles sont basées sur des preuves scientifiques, ont un caractère consultatif et sont conformes aux recommandations nationales du Collège d'Oncologie, couplées à des exigences de qualité minimales. Les recommandations de la VVOG tentent de placer les informations dans un cadre contextuel et de mettre l'accent sur certains aspects applicables à la pratique locale en Flandre. Stratégie de recherche: ces recommandations ont été établies sur la base d'un examen des protocoles et directives cliniques existants, ainsi que de la littérature disponible sur Medline jusqu'au mois d'octobre 2011 inclus.

Introduction

En 2008, on recensait 187 nouveaux cas de cancer de la vulve en Belgique (1).

Bien qu'il concerne essentiellement les femmes post-ménopausées, le cancer invasif de la vulve touche aussi de plus en plus les jeunes femmes, et ce principalement à la suite de lésions VIN (*vulvar intraepithelial neoplasia* – néoplasie intra-épithéliale vulvaire) associées au HPV.

Dans plus de 70% des cas, il s'agit d'un carcinome épidermoïde. La chirurgie primaire, vulvaire et inguinale, constitue la pierre angulaire du traitement (2). Les principaux facteurs pronostiques sont l'extension locale (diamètre, statut T) et la dissémination par voie lymphogène (statut N). Environ 25 à 35% des patientes atteintes d'un cancer de la vulve présentent des métastases dans les ganglions inguinaux (3-6). Le pronostic

Niveaux de preuve

- Niveau A: études randomisées, études de cohorte prospectives
- Niveau B: études de cohorte rétrospectives avec protocole cohérent, études cas-témoins, extrapolations d'études de niveau A
- Niveau C: études de séries de cas ou extrapolations d'études de niveau B
- Niveau D: opinion d'experts

des patientes présentant de multiples métastases ganglionnaires et/ou une rupture capsulaire est particulièrement mauvais.

Les récidives locales sont fréquentes et peuvent être d'origine pathologique ou chirurgicale. Des marges suffisamment grandes, indépendamment de la localisation de la lésion (même lorsqu'elle est proche du clitoris, de l'urètre, du vagin et de l'anus), ainsi qu'un traitement correct des territoires ganglionnaires sont essentiels pour parvenir à un contrôle local maximal. Ainsi, en cas de marges limitées et/ou d'atteinte ganglionnaire, on envisagera une radio(chimio)thérapie adjuvante afin de tendre vers ce contrôle local maximal.

Types histologiques et survie à 5 ans

Types histologiques

- Carcinome épithélial
 - Néoplasie intra-épithéliale vulvaire (VIN)
 - Type épidermoïde avec ou sans koïlocytose
 - Type non épidermoïde
 - Maladie de Paget

- Mélanome in situ
- Carcinome invasif de la vulve
 - Carcinome épidermoïde invasif
 - Carcinome épidermoïde superficiel
 - Carcinome verruicoïde
 - Carcinome verruqueux (condylome géant ou Buschke-Löwenstein)
 - Carcinome basocellulaire
- Autres types
 - Carcinome de la glande de Bartholin
 - Carcinome de l'urètre
- Mélanome invasif
- Tumeurs mésoenchymateuses

Tableau 1: Survie à 5 ans.

Stade	Fréquence	Survie à 5 ans
I	34%	78%
II	32%	59%
III	26%	43%
IV	8%	13%
Total	100%	59%

Tableau 2: Ancienne et nouvelle nomenclatures.

Ancienne	Nouvelle
VIN I	Condylome plat / effet HPV
VIN II/III	Usual VIN (uVIN)
VINsimplex / well differentiated VIN	Differentiated VIN (dVIN)

Survie à 5 ans (Tableau 1) (7)

Néoplasie intra-épithéliale vulvaire

Nouvelle nomenclature (2003) de l'*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD)* (Tableau 2) (8)

En 2003, l'ISSVD (*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*) décidait de ne plus utiliser le système de gradation des VIN en vigueur à cette époque. La principale raison de cette décision réside dans le fait que des études clinico-histologiques ne semblent pas soutenir l'existence du spectre continu allant des lésions VIN au carcinome vulvaire, comme c'est le cas pour la CIN (*cervical intraepithelial neoplasia* – néoplasie intra-épithéliale cervicale) et le cancer du col de l'utérus (8, 9).

Les modifications histologiques, anciennement désignées par VIN I, sont désormais décrites comme des condylomes plats ou modifications liées au HPV et ne sont donc plus considérées comme des lésions pré malignes.

Les VIN de type commun (uVIN), anciennement VIN II et III, sont associées à une infection à HPV à haut risque (HPV16 et

18), se présentent souvent sous la forme de néoplasies multicentriques du tractus génital et sont considérées comme des lésions pré malignes (9). On distingue deux sous-types, à savoir la VIN verruqueuse et la VIN basaloïde. La VIN verruqueuse était autrefois décrite sous le nom de maladie de Bowen. Les VIN basaloïdes régressent plus rarement de manière spontanée et évoluent donc plus souvent en lésions invasives. Les lésions mixtes sont courantes, si bien que les deux sous-types peuvent être présents dans une même lésion VIN. Ces lésions VIN associées au HPV se retrouvent dans environ 30% des carcinomes épidermoïdes de la vulve.

Malgré l'incidence stable du cancer de la vulve ces dernières années (10, 11), on constate une hausse de l'incidence de l'uVIN, ainsi qu'une augmentation des cancers de la vulve chez les femmes de 50 ans et moins (10, 14).

Les dVIN (*differentiated VIN*) sont moins fréquentes (seulement < 2-5% des lésions VIN), ne sont pas associées au HPV (contrairement aux uVIN) et touchent essentiellement les femmes post-ménopausées. Apparaissant rarement dans une forme isolée, ce type de VIN se développe principalement sur un lichen scléreux ou à proximité d'un carcinome épidermoïde invasif de la vulve existant ou déjà traité.

Diagnostic

Une biopsie à l'emporte-pièce ou une petite biopsie incisionnelle des lésions cliniquement suspectes est recommandée. En cas de symptômes persistants d'irritation et/ou de démangeaisons vulvaires, il convient de réaliser une biopsie sous vulvoscopie.

Par ailleurs, dans la mesure où des lésions CIN et VIN peuvent être présentes de façon concomitante, un frottis cervical est également indiqué.

Traitement

En cas de condylome plat, ou effet HPV, une ablation locale/conservatrice est recommandée. En présence d'une uVIN ou d'une dVIN, l'exérèse chirurgicale est l'option privilégiée. Cette approche permet d'obtenir des certitudes quant au diagnostic histologique et d'exclure un carcinome (occulte) invasif. En cas de marges de résection positives pour une VIN, une réexcision n'est pas nécessaire et une stratégie attentiste peut être adoptée.

L'uVIN est considérée comme une affection cutanée chronique présentant un haut risque de récurrence, ainsi qu'un risque d'évolution en cancer invasif de la vulve. L'excision chirurgicale est dès lors considérée comme le traitement standard (15, 16). Etant donné le haut pourcentage de récurrences en cas d'uVIN, les jeunes doivent souvent subir plusieurs traitements, ce qui peut donner lieu à une morbidité psychosexuelle. Diverses options thérapeu-

tiques préservant la peau ont dès lors été décrites, comme l'excision et/ou la vaporisation au laser (9, 17), ainsi que des traitements médicamenteux tels que le 5-fluoro-uracile, l'imiquimod, l'interféron et des vaccins thérapeutiques (18, 19).

Carcinome invasif de la vulve

Dans la discussion qui suit, nous nous limitons au type histologique le plus fréquent, à savoir le carcinome épidermoïde.

Dépistage

Il n'existe aucune donnée probante concernant le dépistage du cancer de la vulve.

Diagnostic et stadification

- Antécédents personnels et familiaux.
- Examen clinique complet, y compris gynécologique.
- Examens préopératoires:
 - examen clinique avec vulvoscopie et biopsie;
 - frottis cervical;
 - attention particulière accordée à l'extension locale au clitoris, à l'urètre ou à la muqueuse rectale, ainsi qu'aux métastases au niveau des ganglions inguinaux et supraclaviculaires;
 - biochimie, y compris antigène SCC (*squamous cell cancer* – cancer épidermoïde);
 - radio du thorax;
 - TDM abdominale et pelvienne;
 - IRM en cas de maladie avancée avec envahissement urétral et/ou anal;
 - TEP/TDM à envisager en cas de ganglions lymphatiques suspects dans la région inguino-fémorale;
 - aspiration cytologique à l'aiguille fine ou microbiopsie en présence de ganglions lymphatiques suspects dans la région inguino-fémorale;
 - cystoscopie et rectoscopie en cas de suspicion clinique d'envahissement.

Classification FIGO actualisée du cancer de la vulve (2009) (20)

- Stade I: carcinome limité à la vulve et/ou au périnée. Absence de métastases au niveau des ganglions lymphatiques:
 - IA: lésions \leq 2cm avec profondeur d'invasion du stroma \leq 1mm*;
 - IB: lésions $>$ 2cm avec profondeur d'invasion du stroma $>$ 1mm.
- Stade II: tumeur de n'importe quelle dimension avec extension aux structures voisines (tiers distal de l'urètre, tiers

distal du vagin, anus) et ganglions lymphatiques inguino-fémoraux négatifs.

- Stade III: tumeur de n'importe quelle dimension avec extension aux structures voisines (tiers distal de l'urètre, tiers distal du vagin, anus) et ganglions lymphatiques inguino-fémoraux positifs:
 - IIIA: 1 métastase ganglionnaire (\geq 5mm) ou 1-2 métastases ganglionnaires ($<$ 5mm);
 - IIIB: \geq 2 métastases ganglionnaires (\geq 5mm) ou \geq 3 métastases ganglionnaires ($<$ 5mm);
 - IIIC: métastases ganglionnaires avec extension extra-capsulaire.
- Stade IV: envahissement tumoral d'autres structures voisines (deux tiers proximaux de l'urètre, deux tiers proximaux du vagin) ou de structures distales:
 - IVA: envahissement tumoral de l'une des structures suivantes:
 - muqueuse urétrale et/ou vaginale supérieure, muqueuse vésicale, muqueuse rectale ou structures fixées aux os du bassin;
 - ganglions lymphatiques inguino-fémoraux fixés ou ulcérés.
 - IVB: métastases à distance, y compris au niveau des ganglions lymphatiques pelviens.

Jusqu'en 1988, la stadification du cancer de la vulve s'effectuait sur la base de critères cliniques. Compte tenu du fait que la palpation clinique de l'aïne est imprécise dans 25% des cas (21, 22), la Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) a décidé de remplacer la stadification clinique par une stadification chirurgico-histologique, ce qui a également permis une meilleure association entre le stade de la maladie et la survie (23).

Le risque de métastases ganglionnaires augmente parallèlement à la profondeur d'invasion (24-27). Le terme «cancer micro-invasif de la vulve» est réservé aux tumeurs avec une profondeur d'invasion inférieure à 1mm, en raison du risque extrêmement faible et donc négligeable de métastases ganglionnaires (28). Le principal changement dans la classification FIGO la plus récente est qu'elle tient désormais compte du nombre et de la morphologie des métastases ganglionnaires. Les anciens stades I et II ont par ailleurs été regroupés dans le système de classification actuel.

Compte rendu anatomopathologique

Le compte rendu anatomopathologique doit décrire les points suivants:

- type histologique;
- degré de différenciation;

- diamètre maximal;
- profondeur d'invasion du stroma;
- marges de résection chirurgicale
- marge saine minimale (en mm),
- envahissement lymphovasculaire;
- lésions VIN associées;
- nombre de ganglions positifs et nombre total de ganglions réséqués;
- rupture capsulaire.

Traitement

Généralités

En cas de cancer invasif de la vulve, la chirurgie est généralement l'approche privilégiée. Le choix définitif du traitement tient compte des éléments suivants:

- la probabilité de contrôle local et régional de la tumeur, laquelle est déterminée par le stade de la maladie;
- les chances de préserver la fonctionnalité des structures voisines (vessie, urètre, anus), lesquelles dépendent essentiellement de la nature de la chirurgie et de la nécessité d'une radiothérapie adjuvante;
- le risque de complications (problèmes de cicatrisation, lymphœdème, problèmes psychosexuels), lequel dépend en grande partie d'une comorbidité éventuelle (p. ex. diabète sucré), de la combinaison de la chirurgie et de la radiothérapie, et de la présence de métastases régionales.

Une évaluation précise de l'opérabilité est par conséquent essentielle. Au besoin, on peut envisager d'effectuer cette procédure sous anesthésie, conjointement ou non avec les autres disciplines concernées (radiothérapeute, chirurgien général et/ou plastique).

Chirurgie locale

Ces dernières décennies, la chirurgie vulvaire a énormément évolué. L'opération de Bassett-Way (29, 30), avec incision en forme de papillon et résection en bloc de la vulve (vulvectomie totale) et des ganglions inguino-fémoraux, donnait d'excellents résultats en termes de survie, mais était associée à une morbidité importante. Aussi, la vulvectomie totale avec lymphadénectomie inguino-fémorale bilatérale par le biais d'incisions distinctes a été introduite progressivement, en maintenant le même niveau de contrôle local malgré la chirurgie plus conservatrice (4, 31).

Ces techniques conservatrices ont contribué au développement de la technique d'excision locale de prédilection, à savoir une large résection partielle ou hémivulvectomie. Dans ce cas, les marges saines constituent le principal facteur prédictif du

risque de récidives locales. Une marge microscopique d'au moins 8mm doit être conservée (32, 33). Dans la mesure où la fixation des tissus entraîne une réduction de la marge de 45% (34), une marge saine macroscopique de 2cm est recommandée afin de préserver la marge microscopique de 8mm après la fixation des tissus. Pour les lésions plus volumineuses, la résection d'une partie de l'urètre distal peut dès lors s'avérer nécessaire. Il est possible de réséquer 1cm de l'urètre distal jusqu'à sa moitié tout en préservant la continence urinaire (35). Ces informations sur la marge saine sont importantes, d'autant que les chirurgiens expérimentés obtiennent de meilleures marges saines (36).

En cas de tumeurs volumineuses, une radiochimiothérapie définitive ou d'induction peut être envisagée afin de réduire la taille de la lésion et, par conséquent, l'ampleur de la résection chirurgicale et/ou de pouvoir épargner des organes vitaux (clitoris, urètre, sphincter anal) (37-39). Le taux de réponse avec l'association chimiothérapie combinée + radiothérapie est supérieur à celui obtenu avec la combinaison monochimiothérapie + radiothérapie (40). La morbidité à long terme et la survie associées à la radiochimiothérapie primaire ou néoadjuvante sont similaires à celles observées avec la chirurgie primaire (41).

Territoires ganglionnaires régionaux

Les principaux paramètres cliniques prédictifs d'une atteinte des ganglions lymphatiques inguinaux sont le statut clinique des ganglions, l'envahissement des vaisseaux lymphatiques, la différenciation tumorale, ainsi que la taille, l'âge et la profondeur d'invasion de la tumeur (22).

Plusieurs études sur le drainage lymphatique (42-47) ont permis de faire un pas en avant dans le traitement conservateur. Les principales conclusions de ces études étaient les suivantes:

- le drainage était essentiellement ipsilatéral chez toutes les femmes et les lésions unilatérales se drainent pratiquement toujours vers les territoires ganglionnaires ipsilatéraux;
- le passage lymphatique s'effectuait toujours vers les ganglions lymphatiques pelviens via les ganglions lymphatiques inguino-fémoraux et il n'y avait donc pas de contournement direct vers les ganglions pelviens;
- le clitoris et le périnée ont un flux bilatéral.

Ces conclusions sont conformes aux données cliniques suivantes relatives aux métastases ganglionnaires chez les femmes souffrant d'un cancer primitif de la vulve (48):

- en cas de tumeurs latéralisées, la plupart des métastases ganglionnaires se forment du côté ipsilatéral; les métastases controlatérales isolées sont plutôt rares;
- en cas de tumeurs médianes, 30% des patientes présentent

des métastases ganglionnaires bilatérales;

- des métastases ganglionnaires pelviennes se développent rarement en l'absence de métastases inguino-fémorales.

La réalisation d'une lymphadénectomie inguino-fémorale unilatérale ou bilatérale dépend donc de la position de la tumeur par rapport à la ligne médiane et de l'absence de ganglions pathologiques (palpables). En cas de tumeur localisée à moins de 1cm de la ligne médiane et/ou d'atteinte unilatérale des ganglions, une lymphadénectomie bilatérale est indiquée.

Une lésion unilatérale est une lésion qui ne dépasse pas la ligne médiane et se situe à moins de 1cm de cette dernière (49).

Lors de la réalisation d'un évidement ganglionnaire inguino-fémoral, il importe de faire une distinction entre les ganglions inguinaux superficiels et les ganglions fémoraux plus profonds. Ces deux territoires, séparés par le *fascia cribriformis*, doivent être réséqués. Les ganglions situés dans le triangle de Scarpa, à savoir le triangle formé par le canal inguinal, le muscle long adducteur et le muscle sartorius, sont enlevés. Il s'agit d'une résection assez large qui s'accompagne d'une charge de morbidité importante: lymphocèle (12-40%), déhiscence de la plaie (12 et 29%), cellulite (22 et 57%), et lymphœdème (13-53%) (50-58). La lymphadénectomie (inguinale) superficielle, qui a pour principal objectif de réduire cette morbidité, est associée à un risque accru de récurrence (fatale) (59-62) et doit donc être évitée. L'œdème et la cellulite au niveau du membre inférieur pourraient être réduits en préservant la veine saphène, mais cette technique ne diminue pas le risque de thrombose veineuse profonde (55, 62).

La plus grande avancée en termes de chirurgie conservatrice est venue de l'introduction de la procédure du ganglion sentinelle. Les avantages de cette technique en cas de cancer de la vulve sont comparables à ceux constatés dans le cadre du cancer du sein, autrement dit l'absence de surtraitement, ainsi qu'une réduction du temps d'opération, de la durée d'hospitalisation et de la morbidité. Elle permet en outre de diagnostiquer les variations micro-anatomiques et de détecter les ganglions sentinelles qui ne se trouvent pas dans le triangle de Scarpa (63). Du reste, le fait que dans 10 à 15% des cas, le ganglion sentinelle se trouve sous le *fascia cribriformis* explique le taux élevé de récurrence chez les patientes n'ayant subi qu'une lymphadénectomie inguinale superficielle (61, 63).

La procédure du ganglion sentinelle, avec injection préopératoire d'un traceur radioactif associé ou non à du bleu patenté, permet de détecter les métastases ganglionnaires avec une extrême précision (la valeur prédictive négative d'un ganglion sentinelle négatif avoisine les 100%) (64-69). Cela dépend essentiellement de la localisation et de la taille de la tumeur. Ainsi, si l'emploi de la procédure se limite aux tumeurs T1 avec statut

ganglionnaire cliniquement négatif, le nombre de faux négatifs est acceptable (70). Du technétium radioactif peut également être injecté au cours de l'intervention (71, 72).

La procédure du ganglion sentinelle peut être utilisée en toute sécurité pour les tumeurs unifocales de moins de 4cm, sans compromettre les chances de survie de la patiente et avec une morbidité liée au traitement nettement moins importante, à condition que le chirurgien ait déjà pratiqué au moins 10 interventions de ce type (ganglion sentinelle et exérèse de l'ensemble des ganglions inguino-fémoraux) et qu'il soit assisté par un pathologiste disposant d'une expérience en ultrastadification (73). Même après une première biopsie excisionnelle ou diagnostique, une biopsie du ganglion sentinelle peut être réalisée avec une grande précision (74, 75). Ainsi, dans une étude, le taux de détection de ganglions sentinelles chez des femmes qui avaient déjà subi une biopsie excisionnelle n'était pas inférieur à celui observé chez des patientes qui n'avaient subi aucune intervention chirurgicale ou qu'une biopsie diagnostique (75). En présence d'une lésion vulvaire suspecte, il est conseillé de réaliser de préférence une biopsie diagnostique plutôt qu'excisionnelle, afin de pouvoir effectuer une injection précise de traceur radioactif et de bleu patenté dans un deuxième temps.

Si le ganglion sentinelle se révèle positif, une lymphadénectomie inguino-fémorale bilatérale complète est recommandée (45). Chez environ 20% des patientes, un reliquat tumoral microscopique est décelé dans les ganglions restants (73). Les résultats en matière de récurrences inguinales issus de plusieurs études comparant la lymphadénectomie inguino-fémorale seule, l'irradiation des régions inguinales seule et la combinaison des deux chez des patientes avec des ganglions inguinaux cliniquement négatifs ne sont pas univoques (76-78).

L'innocuité de la radiothérapie adjuvante comme alternative à la lymphadénectomie inguino-fémorale en cas de ganglion sentinelle positif est actuellement examinée dans le cadre de l'étude GROINSS-V II (*GROningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar cancer II*) (79). Une analyse intermédiaire de toutes les patientes avec un ganglion sentinelle positif a révélé que celles présentant une métastase de plus de 2mm, une croissance tumorale extranodale ou les deux courent un risque élevé de récurrence inguinale. Sur l'ensemble des patientes avec une métastase inférieure ou égale à 2mm dans le ganglion sentinelle, 2,1% ont développé une récurrence inguinale, contre 20% pour celles présentant une métastase de plus de 2mm. Le protocole d'étude a été adapté en fonction de ces résultats et l'étude a repris en septembre 2010. Désormais, seules les patientes avec une métastase inférieure ou égale à 2mm sont encore traitées par radiothérapie. Celles présentant une métastase de plus de 2mm sont de nouveau traitées au moyen

d'une dissection de l'ensemble des ganglions inguino-fémoraux. Une radiothérapie post-opératoire est administrée en présence de plusieurs métastases dans les ganglions lymphatiques ou en cas de croissance tumorale extranodale. Les résultats de cette étude sont attendus fin 2015 (79).

Si des ganglions inguinaux sont suspects à la palpation et/ou à l'imagerie et que la ponction cytologique confirme leur atteinte, une dissection bilatérale des ganglions inguino-fémoraux suivie d'une radiothérapie est recommandée. Dans cette situation, certains conseillent toutefois de ne pas pratiquer une dissection ganglionnaire inguinale complète, mais de se limiter à une réduction ganglionnaire suivie d'une radiothérapie (80).

Traitement selon le stade

- Stade IA: en cas de tumeur de ce stade, le traitement privilégié est la chirurgie primaire. Celle-ci consiste en une large excision locale, également appelée vulvectomie partielle, sans lymphadénectomie inguino-fémorale. Une marge saine microscopique de plus de 8mm (marge clinique de 2cm) doit être obtenue.

En cas de carcinome épidermoïde de la vulve avec une profondeur d'invasion de moins d'un millimètre, le risque de métastases ganglionnaires est inférieur à 1%. Une lymphadénectomie inguinale n'est donc pas nécessaire (81-83). Qui plus est, le pronostic à long terme des patientes n'ayant subi qu'une intervention chirurgicale locale sans lymphadénectomie inguino-fémorale est excellent, avec un très faible risque de récurrence locale et l'absence de métastases ganglionnaires (84).

Cela dit, si une profondeur d'invasion supérieure à 1mm est décelée dans le dernier spécimen réséqué, une procédure du ganglion sentinelle est alors indiquée, et ce en fonction de la localisation de la lésion primitive.

- Stades IB et II: aux stades IB et II, le traitement privilégié est la chirurgie primaire. Pour les tumeurs unifocales dont le diamètre est inférieur à 4cm, elle consiste en une large excision locale ou vulvectomie partielle, avec procédure du ganglion sentinelle. Pour les tumeurs multifocales ou celles d'un diamètre supérieur à 4cm, une vulvectomie respectivement complète ou partielle avec lymphadénectomie inguino-fémorale bilatérale est indiquée. Une marge saine histologique de plus de 8mm (marge clinique de 2cm) doit être visée.

En cas de lésions centrales situées à moins d'un centimètre de la ligne médiane, une exploration bilatérale des ganglions inguinaux doit être réalisée via la procédure du ganglion sentinelle ou une lymphadénectomie inguino-fémorale. En cas de lésion entièrement latéralisée, une procédure du ganglion

sentinelle ou lymphadénectomie inguino-fémorale unilatérale suffit (45-47). Si l'histologie définitive révèle la présence d'une métastase ganglionnaire, une lymphadénectomie controlatérale doit également être pratiquée (45).

- Stade III: la chirurgie primaire est le traitement standard pour le cancer épidermoïde de la vulve de stade III et consiste en une vulvectomie partielle ou totale avec lymphadénectomie inguino-fémorale bilatérale. Une marge saine microscopique de plus de 8mm (marge clinique de 2cm) doit être obtenue.

En cas de contre-indication pour l'exérèse chirurgicale ou si une résection radicale n'est pas possible ou qu'une exentériorisation chirurgicale est nécessaire, une radio(chimio)thérapie définitive ou d'induction peut être envisagée (37, 39, 41, 85, 86). Une chimiothérapie néoadjuvante à base de platine suivie d'une chirurgie peut faire office d'alternative (41, 86).

- Stade IV: en cas de carcinome épidermoïde de la vulve localement avancé, le traitement doit souvent être individualisé.
- Stade IVA: en cas de carcinome épidermoïde de la vulve de stade IVA, la radiothérapie, la radiochimiothérapie ou la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiothérapie ou d'une chirurgie peuvent être envisagées (37-39, 41, 85, 86).
- Stade IVB: s'il s'agit d'un stade IVB caractérisé par la présence de ganglions positifs dans le petit bassin, le traitement est comparable à celui d'un carcinome vulvaire de stade III avec en plus une lymphadénectomie pelvienne. En revanche, s'il s'agit d'un stade IVB caractérisé par la présence de métastases à distance, aucun traitement curateur n'est possible et seule une approche palliative via la chimiothérapie combinée à base de platine (associé au paclitaxel ou à la gemcitabine) peut encore être envisagée.

Traitement (adjuvant) après le traitement initial

Les principaux facteurs pronostiques de la survie au carcinome épidermoïde de la vulve sont le stade FIGO, le nombre de ganglions positifs et les marges de résection. On considère généralement qu'en cas de récurrence locale, le traitement de sauvetage a de très grandes chances de réussir, ce qui n'est pas le cas pour les récurrences régionales, qui sont presque toujours fatales (22, 49). Le statut ganglionnaire est dès lors considéré comme le facteur pronostique le plus important (7). Un traitement ciblé sur la réduction au maximum du risque de récurrence régionale doit donc être privilégié.

Plusieurs études, certes rétrospectives, ont montré que la radiothérapie locale adjuvante de la vulve améliore le contrôle local et, dans certains sous-groupes, prolonge la survie (87, 88). L'irradiation post-opératoire de la vulve (éventuellement com-

binée à une chimiothérapie à base de platine) doit être envisagée dans les cas suivants:

- lésions dont le diamètre est supérieur à 4cm;
- marges de résection microscopiques inférieures à 8mm;
- envahissement lymphovasculaire extensif.

En cas de marges de résection microscopiques inférieures à 8mm, une réexcision est recommandée dans un premier temps. La radiothérapie locale adjuvante ne doit être envisagée en premier lieu que si la réexcision implique une intervention fortement mutilante ou risque de compromettre la préservation des structures vitales voisines.

L'irradiation régionale post-opératoire des ganglions inguino-fémoraux et pelviens (éventuellement combinée à une chimiothérapie à base de platine) est indiquée dans les cas suivants:

- lorsqu'un curage des ganglions inguinaux superficiels est

pratiqué, avec un nombre minimum (80) de ganglions atteints (de moins de 2mm), comme alternative à un curage ganglionnaire inguinal total;

- en cas de ganglions macroscopiquement pathologiques confirmés par histologie;
- en présence d'au moins 2 ganglions microscopiquement atteints.

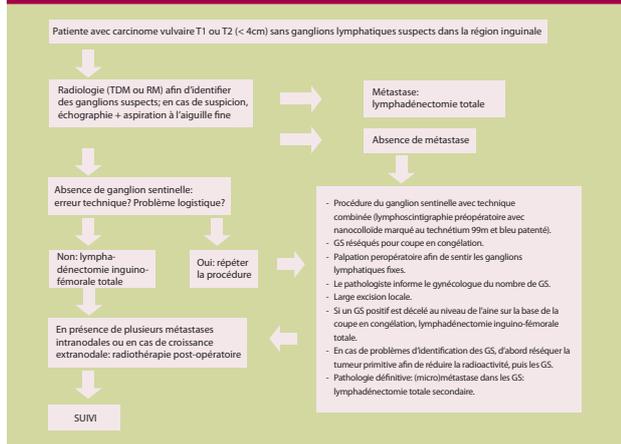
Suivi

Aucun élément ne plaide clairement en faveur d'un protocole de suivi spécifique après le traitement d'un carcinome épidermoïde de la vulve.

La plupart des récurrences (locales, régionales et à distance) apparaissent presque toujours dans les 2 ans suivant le traitement définitif. Les chances de guérison d'une récurrence locale sont élevées, ce qui n'est pas le cas pour les récurrences inguinales et à distance. 15 à 30% des patientes peuvent développer une récurrence locale. Dans de rares cas, des récurrences peuvent se manifester tardivement, ce qui souligne l'importance d'un suivi à long terme (89). Les récurrences locales survenant plus de 5 ans après le traitement initial doivent cependant être considérées comme de nouvelles tumeurs primitives.

Le schéma de suivi ci-après est recommandé: tous les 3 mois pendant les 2 premières années, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans après la pose du diagnostic primaire et, ensuite, tous les ans. Une anamnèse ciblée et un examen clinique minutieux sont indiqués. A l'inverse, la réalisation d'un examen d'imagerie médicale de routine pour le dépistage d'éventuelles métastases à distance n'est généralement pas recommandée. Toutefois, si la patiente est symptomatique, une imagerie médicale ciblée s'impose (90).

Figure: Aperçu du traitement des patientes souffrant d'un carcinome épidermoïde précoce de la vulve.



Résumé du traitement «state-of-the-art» du carcinome vulvaire

- Carcinome vulvaire diagnostiqué sur la base de biopsies.
- Cartographie des lésions multifocales de la vulve au moyen de biopsies.
- Examens de stadification: examen clinique avec description du diamètre le plus grand et de la localisation de la lésion, ainsi que de l'extension éventuelle au vagin, à l'urètre et/ou à l'anus; palpation des ganglions inguinaux; cystoscopie et rectoscopie si indiquées; palpation et aspiration cytologique à l'aiguille fine en cas de ganglions inguinaux cliniquement suspects; radio du thorax; une tomодensitométrie du bassin peut être réalisée comme examen de routine, mais est assurément recommandée en présence de ganglions suspects à l'examen clinique ou cytologique.
- Marges chirurgicales macroscopiquement saines de 2cm.
- Lymphadénectomie inguino-fémorale: minimum 5 ganglions lymphatiques par bloc.
- Procédure du ganglion sentinelle en cas de tumeurs unifocales de moins de 4cm de diamètre.
- En présence de ganglions positifs, une lymphadénectomie bilatérale doit être pratiquée.
- Le compte rendu anatomopathologique doit décrire le type histologique, le degré de différenciation, le diamètre maximal, la profondeur d'invasion du stroma, les marges chirurgicales (résection totale ou non), la marge de résection saine minimale en mm (doit être supérieure à 8mm en présence de ganglions fixés), l'infiltration lymphovasculaire, la présence éventuelle de lésions VIN associées, le nombre de ganglions positifs par rapport au nombre total de ganglions.

Traitement des récidives

En cas de récurrence, le choix du traitement dépend de la taille et de la localisation de cette dernière, ainsi que de la nature du traitement instauré après le diagnostic de la tumeur primitive.

En présence d'une récurrence locale, une large excision locale est toujours le traitement privilégié. La capacité à réaliser une large résection radicale et à préserver les organes est un aspect déterminant à cet égard. En cas de récurrence locale dans une région précédemment irradiée, une exentération peut être envisagée chez certaines patientes bien déterminées.

Si une récurrence régionale apparaît dans une zone non irradiée, la radiothérapie est indiquée. En présence de ganglions non fixés et opérables, une réduction ganglionnaire inguinale suivie d'une radiothérapie adjuvante peut être envisagée.

En cas de métastases à distance, une chimiothérapie palliative à base de platine (éventuellement associé au paclitaxel ou à la gemcitabine) est recommandée. S'il s'agit d'une métastase solitaire à distance, une exérèse et/ou une radio(chimio)thérapie (à base de platine) peuvent être envisagées.

*La profondeur d'invasion se mesure à partir de la jonction épithélio-stromale de la papille dermique superficielle la plus proche jusqu'au point d'invasion le plus profond.

Références

1. Cancer incidence in Belgium, 2004-2005, Belgian Cancer Registry, Brussels 2008.
2. de Hullu JA, Zee van der AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60(1):38-58.
3. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57:327-34.
4. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate incisions. *Obstet Gynecol* 1981;58:574-9.
5. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma: the price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-8.
6. Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:314-8.
7. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, et al. Carcinoma of the vulva. FIGO 6th Annual Report on the results in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:57-27.
8. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intra-epithelial neoplasia: 2004 modified terminology. *ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee*. *J Reprod Med* 2005;50(11):807-10.
9. Preti M, Van Seters M, Sideri M, van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(12):845-61.
10. Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenreiter G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia in squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000;45(8):613-5.
11. Sturgeon SR, Brinton LA, Devessa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(5):1482-5.
12. Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90(9):448-52.
13. Losch A, Joura EA. Vulvar neoplasia in young women. *Gynecol Oncol* 1999;75(12):519.
14. Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young women. *Obstet Gynecol* 1995;86(7):51-4.
15. Andreasson B, Bock JE. Intraepithelial neoplasia in the vulvar region. *Gynecol Oncol* 1985;21(7):300-5.
16. Wolcott HD, Gallup DG. Wide local excision in the treatment of vulvar carcinoma in situ: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(11):695-8.
17. Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F. Evaluation of CO2 laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1999;75(2):277-81.
18. Van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IAM, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68(2):131-56.
19. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008;358(14):1465-73.
20. Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. FIGO committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:105-6.
21. Prodratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983;61:63-74.
22. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (A Gynecologic Oncology Group Study). *Gynecol Oncol* 1993;49:279-83.
23. Hopkins MP, Reid GC, Johnston CM, Morley GW. A comparison of staging systems for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;47(1):34-7.
24. Magrina JF, Webb MJ, Gaffey TA, Symmonds RE. Stage I squamous cell cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134(4):453-9.
25. Andreasson B, Nyboe J. Predictive factors with reference to low-risk of metastases in squamous cell carcinoma in the vulvar region. *Gynecol Oncol* 1985;21:196-206.
26. Boyce J, Fruchter RG, Kasambides E, Nicastri AD, Sedlis A, Remy JC. Prognostic factors in carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1985;20:364-77.
27. Ross MJ, Ehrmann RL. Histologic prognosticators in stage I squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1987;70(5):774-84.
28. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Lieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1984;63(2):155-62.
29. Tausig FJ. Cancer of the vulva: an analysis of 155 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1940;40:764-79.
30. Way S. Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1960;79:692-7.
31. Ballon SC, Lamb EJ. Separate inguinal incisions in the treatment of carcinoma of the vulva. *Surg Obstet Gynecol* 1975;140:81-4.
32. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990;38:309-14.
33. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2002;94:486-91.
34. Ibrahim E, Davis J, Milan D, Tolhurst J, Alexander-Sefre F. Alterations in surgical margins in vulvar carcinoma following resection. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(Suppl 3):599-615.
35. De Mooij Y, Burger MP, Schilthuis MS, Buist M, Van der Velden J. Partial urethral resection in the surgical treatment of vulvar cancer does not have a significant impact on urinary continence. A confirmation of an authority-based opinion. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:294-7.
36. Falconer AD, Hirschowitz L, Weeks J, Murdoch J. South West Gynaecology Tumour Panel. The impact of improving outcomes guidance on surgical management of vulvar squamous cell cancer in southwest England (1997-2002). *BJOG* 2007;114:391-7.
37. Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A gynaecologic group study. *Gynecol Oncol* 2011; Nov 9. (Epub ahead of print).
38. Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, Kleijnen C, Mens JW. The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2011;34(1):22-6.
39. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006;100:53-7.
40. Van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; 3: CD003752.
41. Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Apr 13; 4: CD003752. Review.
42. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992;79:490-7.
43. Van der Velden J, Hacker NF. Prognostic factors in squamous cell cancer of the vulva and the implications for treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8(1):3-7.
44. Parry-Jones E. Lymphatics of the vulva. *Br J Obstet Gynaecol* 1963;70:751-65.
45. Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16:179-89.
46. Eriksson E, Eldh J, Peterson LE. Surgical treatment of carcinoma of the clitoris. *Gynecol Oncol* 1984;17:291-5.
47. Hoffman MS, Roberts WS, La Polla JP, Fiorica JV, Cavanagh D. Carcinoma of the vulva involving the perianal or anal skin. *Gynecol Oncol* 1989;35:215-8.
48. Hacker NF. Vulvar cancer. In Berek JS & Hacker NF (eds). *Practical Gynaecologic Oncology*, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000. pp. 553-596.
49. Burger MPM, Hollema H, Bouma J. The side of groin metastases in unilateral vulvar carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:318-22.
50. Helm CW, Hatch K, Austin JA. A matched comparison of single and triple incision techniques for the surgical treatment of carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;46:150-6.
51. Lin JY, DuBeshter B, Angel C, Dvoretzky PM. Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. *Gynecol Oncol* 1992;47:80-6.
52. Hopkins M, Reid G, Morley G. Radical vulvectomy: The decision for the incision. *Cancer* 1993;72:799-803.
53. Paley PJ, Johnson PR, Adcock LL, et al. The effect of sartorius transposition on wound morbidity following inguinal-femoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1997;64:237-41.
54. Zhang SH, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preservation of the saphenous vein during inguinal lymphadenectomy decreases morbidity in patients with carcinoma of the vulva. *Cancer* 2000;89:1520-5.
55. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T, et al. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2001;82:329-32.
56. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimpos JB, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:522-7.
57. Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel BJ. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg* 2003;196:442-50.
58. Arvas M, Köse F, Gezer A, Demirkiran F, Tulunay G, Kösebay D. Radical versus conservative surgery for vulvar carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88:127-33.
59. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy. *Obstet Gynecol* 1992;79:490-7.
60. Burke T, Levenback C, Coleman R, Morris M, Silva E, Gershenson D. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;57:215-20.
61. Kirby T, Rocconi R, Numnum M, et al. Outcomes of stage III vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2005;98:309-12.
62. Zhang X, Sheng X, Niu J, et al. Sparing of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy for vulvar malignancies. *Gynecol Oncol* 2007;105:722-6.
63. Makar A, Scheistroen M, van den Weyngaert D, Tropé C. Management of early stage vulvar cancer: The place of sentinel node biopsy. *Review*. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:255-62.
64. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000;82:295-9.
65. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18:2811-6.
66. Sliutz G, Reinthaller A, Lantsch T, et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:449-52.
67. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2003;89:475-9.
68. Puig-Tintoré LM, Ordí J, Vidal-Sicart S, et al. *Gynecol Oncol* 2003;88:29-34.
69. Levenback CF, Tian C, Coleman RL, Gold MA, Fowler JG, Judson PL. Sentinel node (SN) biopsy in patients with vulvar cancer: A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Int J Clin Oncol* 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition); 27 (15S):5505.
70. Hampf M, Hartschmann P, Michels W, Hillmanns P. German Multicenter Study Group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):282-8.
71. Rob L, Robova H, Pluta M, et al. Sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid of Tt99. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(S3):599-615.
72. Klar M, Bossart M, Stickeler E, Brink I, Orłowska-Volk M, Denschlag D. Sentinel node detection in patients with vulvar carcinoma: Feasibility of intra-operative mapping with technetium-99m-labeled nanocolloid. *Eur J Oncol* 2001;37(9):818-23.
73. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884-9.
74. Crosbie EJ, Winter-Roach B, Senqupta P, et al. The accuracy of the sentinel node procedure after excision biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva. *Surg Oncol* 2010;19(4):150-4.
75. Ennik TA, Allen DG, Bekkers RL, Hyde SE, Grant PT. Effects of previous surgery on the detection of sentinel nodes in women with vulvar cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2011;21(9):1679-83.
76. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Groin dissection versus groin irradiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:389-96.
77. McCall AR, Olson MC, Potkul RK. The variation of inguinal lymph node depth in adult women and its importance in planning elective irradiation for vulvar cancer. *Cancer* 1995;75:2286-8.
78. Katz A, Eifel PJ, Jhingran A, Levenback CF. The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:409-18.
79. Van der Zee, et al. Study protocol: GROINSS-V I (GROININGEN International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer II). 2006. www.wogonline.nl.
80. Hyde SE, Valmader S, Hacker NF, Schilthuis MS, Grant PT, Van der Velden J. Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes: nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. *Int J Cancer* 2007;117(1):154-8.
81. Wilkinson EJ, Rico MJ, Pierson KK. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1:29-39.
82. Hicks ML, Hempling RE, Piver MS. Vulvar carcinoma with 0.5mm of invasion and associated inguinal lymph node metastasis. *J Surg Oncol* 1993;54:271-3.
83. Homesley HD, Bundy B, Sedlis A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a GOG study). *Gynecol Oncol* 1993;49:279-83.
84. Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA: long term results. *Gynecol Oncol* 2000;76:24-7.
85. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(4):1007-13.
86. Domingues AP, Mota F, Durao M, Frutuoso C, Amaral N, de Oliveira CF. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(2):294-8.
87. Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(2):381-9.
88. Busch M, Wagener B, Schaffer M, Dühmke E. Long-term impact of postoperative radiotherapy in carcinoma of the vulva FIGO III. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):213-8.
89. Gonzalez-Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, et al. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006;97:828-33.
90. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):466-78.

Tumeurs HER2+ sans atteinte ganglionnaire

MÊME QUAND ELLES SONT DE PETITE TAILLE, IL Y A AVANTAGE À TRAITER CES TUMEURS PAR TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

Propos recueillis par Dominique-Jean Bouilliez

Le profil biologique des tumeurs du sein semble aujourd'hui au moins aussi important à considérer que le stade de la tumeur (taille, atteinte ganglionnaire). Dans le cas très particulier des tumeurs HER2+, le Pr Martine Piccart (Institut Bordet) indique que les données s'accumulent pour montrer que le risque de récurrence à distance (donc non curable) de ces petites tumeurs sans atteinte ganglionnaire dépasse 8%, la limite acceptable pour les patientes. Ces patientes méritent dès lors un traitement optimal comportant au moins un agent anti-HER2, le trastuzumab en l'occurrence. Il faut également l'associer à la chimiothérapie dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur l'association trastuzumab + hormonothérapie en adjuvant. Enfin, reste la question de savoir s'il faut ou non proposer des anthracyclines.

Quelle est l'importance des petites tumeurs? Sont-elles fréquentes?

Pr Martine Piccart (MP): L'efficacité du dépistage nous fait rencontrer de plus en plus de petites tumeurs. A titre informatif, ces tumeurs T1a (jusque 5mm) et T1b (jusque 1cm) NO représentent plus d'un quart des tumeurs du sein dans la base de donnée SEER aux Etats-Unis (1). On peut imaginer que la proportion doit être du même ordre dans nos pays.

Comme leur fréquence augmente régulièrement depuis quelques années, nous nous sommes intéressés de plus près à la question de savoir à partir de quel moment ces petites tumeurs méritent un traitement systémique.

Qu'avez-vous pu observer?

MP: La première question à se poser est de savoir s'il existe une véritable différence pronostique entre les tumeurs T1a et T1b NOMO. Or, en parcourant la littérature, on constate non seulement que les données ne sont pas très solides, mais que, de plus, les imprécisions de mesure sont monnaie courante. Dès lors, les tumeurs de petite taille devraient être considérées avec une approche globale plutôt qu'avec une partition entre les tumeurs T1a et T1b. Ce qui est interpellant, car lorsqu'on regarde les recommandations de divers pays et en particulier celles du NCCN, l'abstention thérapeutique est recommandée pour les tumeurs T1a (2). Cette partition me pose personnellement un problème, du fait du manque de précision dans les mesures. Par ailleurs, je ne trouve pas que les données qui accordent aux tumeurs T1a un pronostic excellent, quel que soit leur profil biologique, soient d'une très grande solidité. Et ce constat est encore plus préoccupant lorsque le profil biologique devient agressif, car nous disposons d'une littérature abondante qui montre que le



Pr Martine Piccart

pronostic est moins bon lorsque ces petites tumeurs sont dépourvues de récepteurs hormonaux et sont de grade 3 par rapport aux petites tumeurs qui auraient des récepteurs hormonaux et seraient mieux différenciées.

La question suivante est évidemment de savoir ce qu'il en est des petites tumeurs HER2 positives qui ont été exclues de la plupart des études pivotales qui ont établi la valeur du trastuzumab.

Nous avons ainsi pu documenter que lorsque ces petites tumeurs sans atteinte ganglionnaire HER2+ ne sont pas traitées, le pronostic n'est pas aussi bon que ce que l'on espérait puisque la survie sans récurrence est de l'ordre de 85%, soit un risque de rechute de 15%, rechutes qui sont la plupart du temps à distance et donc sans possibilité de guérison.

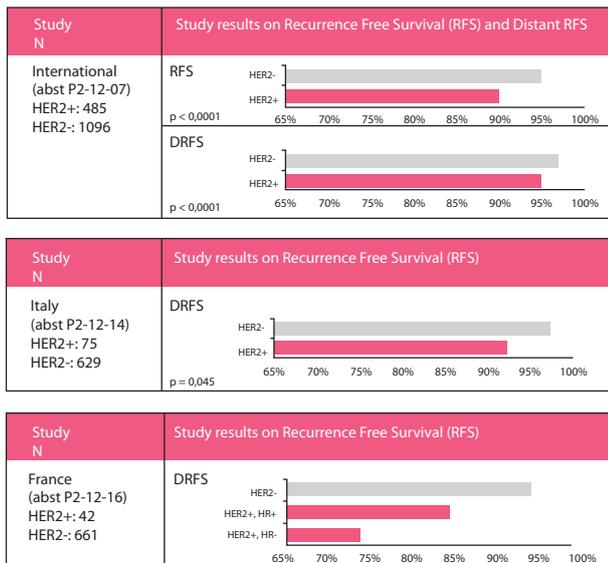
Pour quelle(s) raison(s)?

MP: Ces tumeurs avaient été exclues à l'époque parce qu'on avait des inquiétudes quant à la cardiotoxicité du trastuzumab. Respectant un principe de précaution logique, les investigateurs n'ont pas voulu faire courir de risques à ces patientes présentant une petite tumeur avant de mieux connaître le phénomène. Mais plusieurs centres anticancéreux se sont malgré tout penchés sur le devenir de ces petites tumeurs. L'Institut Bordet a ainsi été l'un des premiers à revoir de manière spécifique cette population de patientes, en collaboration avec le MD Anderson. Nous avons ainsi pu documenter que lorsque ces petites tumeurs sans atteinte ganglionnaire HER2+ ne sont pas traitées, le pronostic n'est pas aussi bon que ce que l'on espérait puisque la survie sans récurrence est de l'ordre de 85%, soit un risque de rechute de 15%, rechutes qui sont la plupart du temps à distance et donc sans possibilité de guérison.

Or, lorsqu'on demande aux femmes le risque de récurrence qu'elles estiment acceptable, on se situe plutôt à 5-8% qu'à 15%. Ce seuil maximal de 8% de récurrence à 5 ans a été conforté par un consensus établi dans le cadre de l'étude MINDACT (3), même si ce n'est pas optimal pour tout le monde. Or les derniers travaux présentés dans les congrès montrent que la survie sans rechute en l'absence de traitement est inférieure à ce seuil. Ce qui n'est pas acceptable pour les patientes, d'autant plus qu'elles sont généralement jeunes.

Il n'y a donc, à mon sens, pas d'argument pour ne pas traiter ces tumeurs, surtout quand on connaît le bénéfice important du trastuzumab. La véritable question devrait plutôt être de savoir s'il ne vaut pas mieux diminuer la charge de la chimiothérapie afin de minimiser le risque de cardiotoxicité et donc se passer d'anthracyclines. Quant au trastuzumab, sa cardiotoxicité fait à présent nettement moins peur car les grandes études ont montré qu'elle est la plus souvent réversible.

Figure: Pronostic des tumeurs T1a-b HER2+ (SABCS 2011).



Pratiquement, que faites-vous de toutes ces données ?

MP: Ma conclusion personnelle est que ces petites tumeurs sont plus méchantes qu'il n'y paraît, et méritent donc un traitement. Si traitement il y a, il doit être à base de trastuzumab et c'est plutôt la chimiothérapie qui doit être allégée, que la tumeur soit T1a ou T1b. Tous les centres, et nous en faisons partie, ont vécu des cas dramatiques de jeunes patientes avec des tumeurs T1a micro-infiltrantes (1-2mm) qui revenaient 2 ans plus tard avec une maladie métastatique! Notre position actuelle est donc de discuter avec la patiente sans distinction de stade et de lui proposer éventuellement une chimiothérapie plus légère. Cette attitude est à présent étudiée par le groupe du Dana Farber qui traite les petites tumeurs (environ 400) avec l'association paclitaxel hebdomadaire (3 mois) + trastuzumab (un an) et qui seront suivies plusieurs années.

Ma conclusion personnelle est que ces petites tumeurs sans atteinte ganglionnaire sont plus méchantes qu'il n'y paraît, et méritent donc un traitement. Si traitement il y a, il doit être à base de trastuzumab et c'est plutôt la chimiothérapie qui doit être allégée, que la tumeur soit T1a ou T1b.

Vous avez évoqué plusieurs travaux qui vont dans le sens d'un traitement des petites tumeurs. Quels sont-ils ?

MP: J'ai relevé au récent congrès de San Antonio au moins 3 séries sur les tumeurs T1a-b HER2+ minimalement traitées (moins de 20% des patientes avaient eu de la chimiothérapie et moins de 5% du trastuzumab) et qui se sont attachées à évaluer le pronostic de ces patientes à 5 ans (**Figure**).

La première de ces études, une étude italienne, a proposé une analyse rétrospective des petites tumeurs HER2+ pour montrer que leur pronostic est moins bon que les tumeurs HER2-: la survie sans rechute est en effet de 92,0% seulement contre 96,9% ($p = 0,045$) (4). Une équipe française a également revu le devenir des petites tumeurs HER2+ et montré que la survie sans rechute à 5 ans est préoccupante: 74% lorsque la tumeur n'exprime pas de récepteurs hormonaux, 85% quand elle en exprime, ce qui semble confirmer que l'on se trouve devant deux maladies différentes, et 95% – nettement moins agressive donc – pour les

petites tumeurs HER2 négatives (5). Quant aux Canadiens, ils ont obtenu de meilleurs chiffres sur une plus grosse série qui a été comparée à des tumeurs HER2 négatives: 95% contre 97%, une différence significative malgré tout (6). Enfin, une autre étude française, qui a comparé une centaine de patientes suivies pendant 3 ans et demi non traitées et une centaine de patientes traitées par chimiothérapie et trastuzumab (donc avec agressivité plus marquée), a pu constater 11 rechutes (essentiellement à distance) dans la cohorte non traitée contre une seule dans l'autre cohorte. Il s'agit donc ici d'un argument indirect pour nous pousser à penser que c'est le profil biologique plutôt que la taille qui doit être pris en compte.

Mais ce n'est pas encore réellement repris dans les guidelines...

MP: Les guidelines de Sankt Gallen (7) vont subir des révisions en 2013. Mais il existait déjà un consensus en faveur du traitement des tumeurs avec atteinte ganglionnaire ou les tumeurs T1b, sans avis franc sur les tumeurs T1a. Cela dit, ces guidelines avaient aussi clairement établi que le profil biologique était dominant par rapport au stade anatomique et que, déjà pour des tumeurs de 7-8mm avec un profil agressif, le traitement adjuvant avec trastuzumab était indiqué.

Tous les centres, et nous en faisons partie, ont vécu des cas dramatiques de jeunes patientes avec des tumeurs T1a micro-infiltrantes (1-2mm) qui revenaient 2 ans plus tard avec une maladie métastatique!

Pour terminer, pourriez-vous aborder brièvement le problème de la cardiotoxicité ?

MP: La vraie question à se poser est de savoir si on donne ou pas une anthracycline. Il faut savoir qu'il existe un très fort courant aux Etats-Unis pour ne pas donner d'anthracycline en cas de tumeur HER2 positive, une attitude basée sur l'étude BCIRG 006 (8) qui comportait 3 bras: un bras chimiothérapie seule, un bras chimiothérapie + trastuzumab avec anthracycline et un bras chimiothérapie + trastuzumab sans anthracycline. Elle n'avait pas pour but de comparer les deux bras trastuzumab entre eux, mais bien chaque bras au contrôle. Le bras TCH (docetaxel - carboplatine - herceptin) – supérieur au contrôle – est associé à une survie sans rechute de 3% inférieure au bras AC-TH: on peut se dire que si cette différence de 3% est réelle, TCH reste très acceptable pour des tumeurs HER2+ de petite taille sans envahissement ganglionnaire.

Références

- Hanahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952-60.
- https://subscriptions.nccn.org/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- Rutgers E, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer*. 2011;47(18):2742-9.
- Meattini I, Livi L, Saieva C, et al. Prognostic value of HER2 positivity and negative hormonal status in patients with small tumor (< 1 cm) and node-negative breast cancer. *SABCS 2011*. Abstract#P2-12-14.
- Rouanet P, Roger P, Daures JP, et al. HER2 expression is the major risk factor for recurrence in pT1a-b,N0 breast cancer: Clinical implications from a French regional population-based study of 703 patients. *SABCS 2012*. Abstract#P2-12-16.
- Amir E, Seruga B, Ocana A, et al. Pooled analysis of outcomes of T1a/bN0, HER-2amplified breast cancer. *SABCS 2011*. Abstract#P2-12-07.
- Goldhirsch A, Wood C, Coates A, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011;22:1736-47.
- Jankowitz RC, Brufsky AM. Adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: winning efforts continue to improve HER2-positive patient outcome long-term. *Breast Cancer Res* 2012;14(2):308. [Epub ahead of print]

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Herceptin 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:**

Un flacon contient 150 mg de trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 produit par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois), et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination viraux spécifiques. La solution reconstituée de Herceptin contient 21 mg/ml de trastuzumab. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Poudre pour solution à diluer pour perfusion. Herceptin est une poudre lyophilisée blanche à jaune pâle. **Indications thérapeutiques: Cancer du sein métastatique:** Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif: -en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas. -en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé. -en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. -en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab. **Cancer du sein précoce:** Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif - après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée), - après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, - en association avec le paclitaxel ou le docetaxel, en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine. - en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre. Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée. **Posologie et mode d'administration:** Un test HER2 doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement. Le traitement par Herceptin ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique. **Cancer du sein métastatique:** Administration toutes les trois semaines La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge. Administration hebdomadaire La dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge. Administration en association avec le paclitaxel ou le docetaxel: dans les études pivotales (H0648g, M77001), le paclitaxel ou le docetaxel a été administré le lendemain de la première dose de Herceptin (pour la dose, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du paclitaxel ou du docetaxel) ou immédiatement après les doses suivantes de Herceptin, si la dose précédente de Herceptin a été bien tolérée. Administration en association à un inhibiteur de l'aromatase: dans l'étude pivot (BO16216), Herceptin et l'anastrozole étaient administrés à partir du jour 1. Il n'y avait pas de restriction quant à l'ordre d'administration de Herceptin et de l'anastrozole (pour la dose, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'anastrozole ou des autres inhibiteurs de l'aromatase). **Cancer du sein précoce** Administration hebdomadaire et toutes les trois semaines. Pour une administration toutes les trois semaines, la dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge. Pour une administration hebdomadaire en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines. **Cancer du sein (précoce et métastatique)** Durée du traitement Les patients atteints de cancer du sein métastatique doivent être traités par Herceptin jusqu'à progression de la maladie. Les patients atteints de cancer du sein précoce doivent être traités par Herceptin pendant une durée de 1 an ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin de la durée du traitement. Réduction des doses: aucune réduction de la dose de Herceptin n'a été effectuée lors des essais cliniques. Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie, mais pendant cette période, en raison des complications neutropéniques, ils doivent être étroitement surveillés. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du paclitaxel, du docetaxel ou d'un inhibiteur de l'aromatase pour la réduction ou le report de la dose. Oubli de dose: Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de Herceptin dans un délai d'une semaine ou moins, la dose habituelle d'entretien (administration hebdomadaire: 2 mg/kg; administration toutes les trois semaines: 6 mg/kg) doit être administrée dès que possible. (Il ne faut pas attendre le cycle suivant) Les doses d'entretien suivantes (administration hebdomadaire: 2 mg/kg; administration toutes les trois semaines: 6 mg/kg) seront administrées selon le calendrier précédemment établi. Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de Herceptin dans un délai de plus d'une semaine, une nouvelle dose de charge de Herceptin en perfusion intraveineuse d'environ 90 minutes (administration hebdomadaire: 4 mg/kg; administration toutes les trois semaines: 8 mg/kg) doit être administrée. Les doses d'entretien suivantes de Herceptin (administration hebdomadaire: 2 mg/kg; administration toutes les trois semaines: 6 mg/kg) seront administrées à partir de cette nouvelle dose de charge (administration hebdomadaire: chaque semaine; administration toutes les trois semaines: toutes les trois semaines). Populations particulières de patients: des données cliniques montrent que l'élimination de Herceptin n'est pas modifiée par l'âge ni par la créatinémie. Dans les essais cliniques, aucune réduction des doses de Herceptin n'a été pratiquée chez les patients âgés. Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Toutefois, dans l'analyse des données pharmacocinétiques, il n'a pas été montré que l'âge et l'insuffisance rénale affectaient l'élimination du trastuzumab. Population pédiatrique: Herceptin ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité. **Mode d'administration** La dose de charge de Herceptin doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Le produit ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux. La perfusion intraveineuse de Herceptin doit être administrée par un professionnel de santé préparé à prendre en charge des réactions anaphylactiques et un kit d'urgence doit être disponible. Les patients doivent être surveillés pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et pendant deux heures après le début des perfusions suivantes pour des symptômes tels que fièvre, frissons, ou autres symptômes liés à la perfusion. L'interruption ou la diminution de la vitesse de la perfusion peuvent aider à contrôler ces symptômes. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes. Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. **Contre-indications:** Hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients. Dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygène dépendante. **Effets indésirables:** Les réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation de Herceptin sont: une cardiotoxicité, des réactions liées à la perfusion, une hématoxicité (en particulier une neutropénie) et des événements indésirables pulmonaires. Dans cette rubrique, les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Sont présentées dans le tableau suivant les réactions indésirables qui ont été rapportées en association avec l'utilisation de Herceptin seul ou en association avec une chimiothérapie dans les études cliniques pivotales et l'expérience post-commercialisation. Les études pivotales incluaient: H0648g et H0649g: Herceptin en monothérapie ou en association avec le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique. M77001: Docetaxel, avec ou sans Herceptin dans le cancer du sein métastatique. BO16216: Anastrozole avec ou sans Herceptin dans le cancer du sein métastatique HER2 positif et avec des récepteurs hormonaux positifs. BO16348: Herceptin en monothérapie après une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein HER2 positif. B-31, N9831: Herceptin administré séquentiellement à une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le docetaxel ou Herceptin administré en association avec une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine. MO16432: Herceptin administré en association à un traitement néoadjuvant avec la doxorubicine en association au methotrexate et au 5-fluorouracile, suivi par un traitement adjuvant postchirurgie avec Herceptin en monothérapie. Tous les termes présentés sont basés sur le pourcentage le plus élevé observé dans les études cliniques pivotales. Infections et infestations: +Pneumonie Fréquent ($< 1\%$), Neutropénie avec sepsis Fréquent, Cystite Fréquent, Zona Fréquent, Infection Fréquent, Grippe Fréquent, Rhino-pharyngite Fréquent, Sinusite Fréquent, Infection cutanée Fréquent, Rhinite Fréquent, Infection des voies respiratoires hautes Fréquent, Infection urinaire Fréquent, Erysipèle Fréquent, Cellulite Fréquent, Sepsis Peu fréquent Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incluant les kystes et polypes) Progression d'une tumeur maligne Indéterminée, Progression d'une tumeur Indéterminée Affections hématologiques et du système lymphatique Neutropénie fébrile Très fréquent, Anémie Fréquent, Neutropénie Fréquent, Thrombocytopenie Fréquent, Diminution des globules blancs/Leucopénie Fréquent, Hypoprothrombinémie Indéterminée Affections du système immunitaire Réaction d'hypersensibilité Fréquent, +Réaction anaphylactique Indéterminée, +Choc anaphylactique Indéterminée Troubles du métabolisme et de la nutrition Perte de poids Fréquent, Anorexie Fréquent, Hyperkaliémie Indéterminée Affections psychiatriques Anxiété Fréquent, Dépression Fréquent, Insomnie Fréquent, Pensées anormales Fréquent Affections du système nerveux +Tremblements Très fréquent, Etourdissements Très fréquent, Céphalée Très fréquent, Neuropathie périphérique Fréquent, Paresthésie Fréquent, Hypertonie Fréquent, Somnolence Fréquent, Dysgueusie Fréquent, Ataxie Fréquent, Parésie Rare, Œdème cérébral Indéterminée Affections oculaires Conjonctivite Très fréquent, Augmentation du larmoiement Très fréquent, Sècheresse oculaire Fréquent, Œdème papillaire Indéterminée, Hémorragie rétinienne Indéterminée Affections de l'oreille et du labyrinthe Surdité Peu fréquent Affections cardiaques 1Diminution de la tension artérielle Très fréquent, 1Augmentation de la tension artérielle Très fréquent, 1Rythme cardiaque irrégulier Très fréquent, 1Palpitations Très fréquent, 1Flutter cardiaque Très fréquent, +Insuffisance cardiaque congestive Fréquent (2%), +1Tachy-arythmie supra-ventriculaire Fréquent, Cardiomyopathie Fréquent, Diminution de la fraction d'éjection* Très fréquent, Epanchement péricardique Peu fréquent, Choc cardiogénique Indéterminée, Péricardite Indéterminée, Bradycardie Indéterminée, Bruit de gallop. Indéterminée Affections vasculaires Bouffée de chaleur Très fréquent, +1Hypotension Fréquent, Vasodilatation Fréquent Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales +1Râles sibilants Très fréquent, +Dyspnée Très fréquent (14%), Toux Très fréquent, Epistaxis Très fréquent, Rhinorrhée Très fréquent, Asthme Fréquent, Troubles pulmonaires Fréquent, Pharyngite Fréquent, +Epanchement pleural Peu fréquent, Pneumonie Rare, +Fibrose pulmonaire Indéterminée, +Détresse respiratoire Indéterminée, +Insuffisance respiratoire Indéterminée, +Infiltration pulmonaire Indéterminée, +Œdème aigu du poulmon Indéterminée, +Syndrome de détresse respiratoire aiguë Indéterminée, +Bronchospasme Indéterminée, +Hypoxie Indéterminée, +Désaturation en oxygène Indéterminée, Œdème laryngé Indéterminée, Orthopnée Indéterminée, Œdème pulmonaire Indéterminée Affections gastro-intestinales Diarrhée Très fréquent, Vomissements Très fréquent, Nausées Très fréquent, Œdème labial Très fréquent, Douleur abdominale Très fréquent, Pancréatite Fréquent, Dyspepsie Fréquent, Hémorroïdes Fréquent, Constipation Fréquent, Sècheresse buccale Fréquent Affections hépatobiliaires Atteinte hépatocellulaire Fréquent, Hépatite Fréquent, Sensibilité du foie à la palpation Fréquent, Ictère Rare, Insuffisance hépatique Indéterminée, Atteinte hépatocellulaire Fréquent Affections de la peau et du tissu sous-cutané Erythème Très fréquent, Rash Très fréquent, 1Œdème facial Très fréquent, Acné Fréquent, Alopecie Fréquent, Sècheresse cutanée Fréquent, Eczème Fréquent, Hyperhidrose Fréquent, Rash maculopapuleux Fréquent, Trouble unguéal Fréquent, Prurit Fréquent, Angioedème Indéterminée, Dermatite Indéterminée, Urticaire Indéterminée Affections musculo-squelettiques et systémiques Arthralgie Très fréquent, 1Contraction musculaire Très fréquent, Myalgie Très fréquent, Arthrite Fréquent, Dorsalgie Fréquent, Douleur osseuse Fréquent, Spasmes musculaires Fréquent, Cervicalgie Fréquent Affections du rein et des voies urinaires Trouble rénal Fréquent, Glomérulonéphrite membranause Indéterminée, Néphropathie glomérulaire Indéterminée, Insuffisance rénale Indéterminée Affections gravidiques, puerpérales et périnatales Oligohydramnios Indéterminée Affections des organes de reproduction et du sein Inflammation du sein/Mastite Fréquent Troubles généraux et anomalies au site d'administration Asthénie Très fréquent, Douleur thoracique Très fréquent, Frissons Très fréquent, Fatigue Très fréquent, Syndrome pseudo-grippal Très fréquent, Réaction liée à la perfusion Très fréquent, Douleur Très fréquent, Fièvre Très fréquent, Œdème périphérique Fréquent, Malaise Fréquent, Inflammation des muqueuses Fréquent, Œdème Fréquent Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Contusion Fréquent + Indique les réactions indésirables qui ont été rapportées en association à une issue fatale. 1 Indique les réactions indésirables qui ont été largement rapportées en association à des réactions liées à la perfusion. Des pourcentages spécifiques ne sont pas disponibles. * Observée avec un traitement en association avec des taxanes après un traitement par des anthracyclines. Note: Des pourcentages spécifiques de fréquence sont présentés entre parenthèses pour les réactions indésirables qui ont été rapportées en association à une issue fatale avec une fréquence définie comme "fréquent" ou "très fréquent". Les pourcentages spécifiques de fréquence se réfèrent au nombre total de ces événements, à la fois ceux avec une issue fatale et ceux avec une issue non fatale. Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées dans les études cliniques pivotales avec une fréquence $\geq 1/10$ dans l'un ou l'autre des bras de traitement (dans l'étude HERA, BO16348 $\geq 1\%$ à 1 an) et sans différence significative entre le bras avec Herceptin et le bras comparateur: léthargie, hypoesthésie, douleur des extrémités, douleur pharyngo-laryngée, conjonctivite, lympho-œdème, prise de poids, toxicité unguéale, douleur musculo-squelettique, pharyngite, bronchite, inconfort thoracique, douleur abdominale haute, gastrite, stomatite, vertige, bouffée de chaleur, hypertension, hoquet, syndrome main-pied, douleur thoracique, onychorhexie, dyspnée d'effort et dysurie. Description de réactions indésirables spécifiques Cardiotoxicité Une cardiotoxicité (insuffisance cardiaque) de classe II-IV (NYHA) est une réaction indésirable fréquente associée à l'utilisation de Herceptin. Cette réaction a été associée à une issue fatale. Dans trois études cliniques pivotales avec le trastuzumab en adjuvant administré en association avec une chimiothérapie, l'incidence des troubles cardiaques de grade 3/4 (insuffisance cardiaque congestive symptomatique) a été similaire chez les patients ayant reçu la chimiothérapie seule (c.-à-d. n'ayant pas reçu Herceptin) et chez les patients ayant reçu Herceptin séquentiellement à un taxane (0,3 - 0,4 %). L'incidence a été plus élevée chez les patients ayant reçu Herceptin en association avec un taxane (2,0 %). Sur le plan de la tolérance, l'intérêt de la poursuite ou de la réintroduction du traitement par Herceptin chez les patients présentant une cardiotoxicité n'a pas été étudié de manière prospective. Cependant, la plupart des patients ayant développé une insuffisance cardiaque dans les études pivotales (H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255, B31, N9831, BCIRG 006, MO16432) ont montré une amélioration avec un traitement médical standard. Celui-ci comportait des diurétiques, des digitales, des bêta-bloquants et/ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La majorité des patients présentant des symptômes cardiaques et chez lesquels le traitement par Herceptin s'avérait cliniquement bénéfique ont poursuivi leur traitement par Herceptin sans événements cardiaques cliniques supplémentaires. En situation néoadjuvante, l'expérience de l'administration de Herceptin en association avec un traitement avec anthracycline à faible dose est limitée. Réactions liées à la perfusion, réactions de type allergique et d'hypersensibilité Il est estimé qu'environ 40 % des patients qui sont traités par Herceptin présenteront une forme de réaction liée à la perfusion. Cependant, la majorité des réactions liées à la perfusion sont d'intensité légère à modérée (système de gradation NCI-CTC) et tendent à survenir en début de traitement, c'est-à-dire durant la première, deuxième et troisième perfusion et de façon moins fréquente lors des perfusions ultérieures. Les réactions comprennent des frissons, de la fièvre, un rash cutané, des nausées, des vomissements, une dyspnée et des céphalées. Ces réactions ne sont cependant pas limitées à ces signes et/ou symptômes. Des réactions anaphylactiques sévères nécessitant une prise en charge immédiate surviennent généralement durant, soit la première perfusion, soit la deuxième perfusion de Herceptin et ont été associées à une issue fatale. Hématoxicité Une neutropénie fébrile survient très fréquemment. Des réactions indésirables surviennent fréquemment comprennent une anémie, une leucopénie, une thrombopénie et une neutropénie. La fréquence de survenue d'une hypoprothrombinémie n'est pas déterminée. Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docetaxel après un traitement avec une anthracycline. Événements pulmonaires Des réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation de Herceptin et ont été associées à une issue fatale. Ceci inclut des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème aigu du poulmon et une insuffisance respiratoire. Ces réactions ne sont cependant pas limitées à ces signes et/ou symptômes. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Roche Registration Limited. 6, Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Royaume-Uni. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/00/145/001. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION: 28 août 2000. Date de dernier renouvellement: 4 septembre 2010 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 17/02/2012. Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>. BR 304

PRIX HERCEPTIN 150mg:
€668,43.



Réunions nationales

Votre congrès, séminaire, symposium ou formation dans Onco-Hemato? Envoyez-nous le programme deux mois à l'avance à l'adresse onco@rmnet.be.

Institut Jules Bordet

Les Midis des Amis de l'Institut Bordet

08/10/2012 – 12h30-14h00 – Auditoire Tagnon, 121 Bd de Waterloo, 1000 Bruxelles

Info: www.bordet.be/fr/infosmed/seminair/conf.htm – tél: 02/541.34.14

Cancer du sein: les dernières avancées (C. Desmedt)

13^e rencontre sur les urgences et complications sévères chez le patient cancéreux

20/10/2012 – 09h00-16h00 – Auditoire Tagnon, 121 Bd de Waterloo, 1000 Bruxelles

Info et inscription: www.bordet.be/fr/infosmed/seminair/urgence12.htm – tél: 02/541.31.91 – e-mail: secret.sculier@bordet.be

09h00-09h05	Introduction (J-P Sculier)
09h05-09h30	Dénutrition du cancéreux (E Toussaint)
09h30-10h00	Dénutrition en réanimation (J-C Preisser)
10h00-10h30	Alimentation: orale? IV? Les deux? (B Raynard)
10h30-11h00	Pause café
11h00-11h30	Impact des insuffisances organiques (A Van Gossum)
11h30-13h00	Discussion interactive de cas cliniques
13h00-14h00	Lunch
14h00-16h00	Table ronde éthique & économie: les fraudes dans la littérature médicale (Th Berghmans, P-F Dequin, M Paesmans, A Burny, E Cogan, H Maisonneuve)

Cliniques Universitaires Saint-Luc

Réunion scientifique des staffs GHDC-Saint Luc

21/11/2012 – 19h30-21h00 – Cliniques Universitaires Saint-Luc (Salle la Verrière), Av. Hippocrate 10, 1200 Bruxelles

Le traitement du cancer de l'oesophage en 2012 (M Ducreux, IGR, Paris)

Colloque oncologie-hématologie: les effets secondaires: différents regards professionnels

18/10/2012 & 08/11/2012 (deux dates disponibles) – 08h30-16h00 – CHU UCL Mont-Godinne-Dinant, Av. G. Thérasse 1, 5530 Yvoir

Info et inscription: <http://www.uclmontgodinne.be/gagenda.php> – tél: 081/42.60.01 – e-mail: virginie.hebette@uclouvain.be

08h30-08h45	Introduction
08h45-09h30	Effets secondaires des chimiothérapies: pourquoi? (L D'hondt)
09h30-10h15	Thérapies cancéreuses orales: la fin des effets secondaires? (F Duplaquet)
10h15-10h45	Pause
10h45-11h30	Le vécu des traitements: les patients, leur proches et les soignants (Y Libert)
11h30-12h15	Jusqu'où... (J-M Longneaux)

12h15-13h00	Quelle approche pour le patient oncogériatrique? (M De Saint Hubert)
13h00-14h00	Lunch
14h00-16h00	Ateliers (les mucites – l'alopecie – la fatigue – d'autres approches pour le bien-être du patient)

EORTC Conference

3rd EORTC quality of life, symptom research and patient reported outcomes in cancer clinical trials conference

17-19/10/2012 – European Parliament, Rue Wiertz 60, 1047 Bruxelles

Info: www.eortc.be/probe/conference2012.htm

EORTC Courses

Methodology of cancer clinical trials:

The next generation

11-14/12/2012 – Radisson Blu Royal Hotel Brussels, Wolvengracht 47, 1000 Bruxelles

Info: www.eortc.be/Seminar/Educationpgm/Method2012/Default.htm

Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen

07-09/11/2012 – Hotel en Congressentrum Papendal, Papendallaan 3, Arnhem

Programme et inscription: www.congresscare.com/congress/oncologiedagen_voor_nederland_en_vlaanderen_2012/176

UZ Antwerpen

Bijscholingsavond over kanker

13/11/2012 20h00-22h00 Kankerzorg anno 2012 – nog betaalbaar? (ZNA Middelheim, zaal Brabo)

Interuniversitair postgraduaat palliatieve zorg voor artsen

29/11-01/12/2012 Psychosociale en spirituele zorg, communicatie met patiënt en hulpverleners (het Pand, Onderbergen 1, 9000 Gent)

Inscription: www.palliatief.be > opleidingen > federatie > inschrijvingsformulier (code IUPGPZA) (€ 1.100 of 1.200)

KU Leuven

Symposium radiotherapie en borstkanker

13/10/2012 – 08h30-12h00 – UZ Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven (onderwijs en navorsing 1, auditorium GA 3)

Info et inscription: www.uzleuven.be/mbc – tél: 016/346831(2) – liesbeth.vanthielen@uzleuven.be of hilde.bottin@uzleuven.be

- Is borstsparende behandeling even veilig als mastectomie? (M-R Christiaens)
- Borstsparende heelkunde bij BRCA-mutatiedraagsters (K Leunen)
- Waarom nog bestralen na mastectomie? (H Janssen)
- Positieve sentinelklier: oksevidement, okselbestraling of niets doen? (A Smeets)
- Partiële borstbestraling: is het veilig? (E Van Limbergen)
- Bestraling samen met systemische therapie: mag het? (H Wildiers)
- Vroeg- en laattijdige nevenwerkingen (S Peeters)

TORISEL®

augmente la survie globale⁽¹⁾
 en traitement de 1^{ère} intention du
 carcinome rénal avancé (mRCC)
 chez les patients présentant un
 pronostic défavorable^{(2)*}

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: TORISEL 30 mg solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque flacon de TORISEL solution à diluer contient : 30 mg de temsirolimus. Après la première dilution de TORISEL 30 mg solution à diluer avec 1,8 ml de diluant prélevé, la concentration de temsirolimus est de 10 mg/ml. Excipients : 1 flacon de TORISEL 30 mg solution à diluer contient 474 mg d'éthanol anhydre, 1,8 ml de diluant, fourni, contient 358 mg d'éthanol anhydre. **FORME PHARMACÉUTIQUE:** Solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion (solution à diluer stérile). La solution à diluer est un liquide limpide, incolore à jaune pâle, totalement exempt de particules visibles. Le diluant est un liquide limpide à légèrement trouble, de couleur jaune pâle à jaune, totalement exempt de particules visibles. **DONNÉES CLINIQUES:** 1. **Indications thérapeutiques:** TORISEL est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal (CR) avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique. TORISEL est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire. 2. **Posologie et mode d'administration:** TORISEL doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux. Le flacon de TORISEL solution à diluer doit tout d'abord être dilué avec 1,8 ml de diluant prélevé du flacon fourni pour atteindre la concentration de temsirolimus de 10 mg/ml. Prélever la quantité nécessaire de mélange de temsirolimus-diluant (10 mg/ml) et injecter ensuite rapidement dans une solution injectable de chlorure de sodium à 5 mg/ml (0,9 %). Une prémédication avec 25 à 50 mg de diphenhydramine en injection intraveineuse (ou un antihistaminique comparable) doit être instaurée environ 30 minutes avant le début de chaque perfusion de temsirolimus. Le traitement par TORISEL doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans les populations étudiées (sexe, patients âgés). Dans le carcinome rénal avancé, la posologie recommandée de temsirolimus est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine. La prise en charge d'effets indésirables suspects peut nécessiter une interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée. Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions, la dose de temsirolimus pourra alors être réduite par paliers de 5 mg/semaine. Dans le lymphome des cellules du manteau, le schéma posologique recommandé de temsirolimus est de 175 mg, administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant 3 semaines, suivis par des doses hebdomadaires de 75 mg, administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes. La posologie initiale de 175 mg est accompagnée d'une fréquence significative d'événements indésirables, et a nécessité une réduction des doses ou un espacement des perfusions chez la majorité des patients. La contribution des doses initiales de 175 mg aux résultats d'efficacité n'est actuellement pas connue. La prise en charge des effets indésirables suspects peut nécessiter une interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée, conformément aux recommandations dans les tableaux suivants. Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions et/ou un traitement médicamenteux optimal, la dose de temsirolimus devra alors être réduite conformément au tableau de réduction des doses ci-dessous.

Palier de Réduction de Doses	Dose initiale : 175 mg	Dose continue: 75 mg ^a
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^aDans l'Essai Clinique LCM, deux paliers de réduction de doses au plus étaient admis par patient
 Modifications de doses basées sur la numération des polynucléaires neutrophiles (NPN) hebdomadaire et la numération plaquettaire :

NPN	Plaquettes	Doses de Temsirolimus
≥ 1,0 x 10 ⁹ /l	≥ 50 x 10 ⁹ /l	100% de la dose prévue
< 1,0 x 10 ⁹ /l	< 50 x 10 ⁹ /l	pause ^a

NPN = numération des polynucléaires neutrophiles
^aLes doses devront être réduites au palier de dose inférieur suivant, conformément au tableau ci-dessus, dès récupération d'une NPN ≥ 1,0 x 10⁹/l (1 000 cellules/mm³) et d'une numération plaquettaire ≥ 50 x 10⁹/l (50 000 cellules/mm³). Si la NPN ne peut pas être maintenue à une valeur > 1,0 x 10⁹/l ou la numération plaquettaire à une valeur > 50 x 10⁹/l avec le nouveau palier de réduction de dose, la dose inférieure suivante ne devra alors être administrée que lorsque les numérations auront été restaurées. **Population pédiatrique:** L'utilisation du temsirolimus dans la population pédiatrique dans les indications du traitement du carcinome rénal et du traitement du lymphome des cellules du manteau n'est pas appropriée. Le temsirolimus ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique pour le traitement des neuroblastomes, rhabdomyosarcomes et gliomes de haut grade en raison de problèmes d'efficacité, sur la base des données disponibles. **Utilisation chez le sujet âgé:** Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé. **Insuffisance rénale:** Aucun ajustement posologique du temsirolimus n'est recommandé chez l'insuffisant rénal. Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique du temsirolimus n'est recommandé chez les patients ayant un carcinome rénal avancé (CRA) et une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients ayant un CRA et une insuffisance hépatique sévère, la dose recommandée lorsque ces patients ont une numération plaquettaire de base ≥ 100 x 10⁹/l est de 10 mg IV une fois par semaine administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes. **Mode d'administration:** TORISEL doit être administré par perfusion intraveineuse (IV). **3. Contre-indications:** Hypersensibilité au temsirolimus, à ses métabolites (notamment le sirolimus), au polysoyate 80 ou à l'un des excipients. L'utilisation du temsirolimus chez les patients atteints de lymphome des cellules du manteau présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée. **4. Effets indésirables: Carcinome rénal:** Au total, 626 patients ont été randomisés dans une étude de phase 3, en ouvert à trois bras, comparant l'interféron alfa (IFN-α) en monothérapie, TORISEL en monothérapie et TORISEL plus IFN-α. Un total de 616 patients a reçu un traitement : 200 patients ont reçu l'IFN-α une fois par semaine, 208 TORISEL 25 mg une fois par semaine et 208 autres l'association IFN-α plus TORISEL une fois par semaine. Les résultats de cette étude de phase 3 montrent que les patients âgés seraient plus à risque de développer certains effets secondaires, notamment des œdèmes de la face et des pneumonies. Les réactions les plus graves observées avec TORISEL sont : réactions d'hypersensibilité/réactions liées à la perfusion (notamment des réactions mettant en jeu le pronostic vital et de rares réactions fatales), hyperglycémie/intolérance au glucose, infections, pneumopathie interstitielle, hyperlipidémie, saignements intracrâniens, insuffisance rénale, perforation de l'intestin, altération de la cicatrisation. Les effets indésirables (de tous grades) les plus fréquemment observés (≥ 30 %) avec TORISEL sont : anémie, nausée, éruption (notamment éruption, éruption prurigineuse, éruption maculopapulaire, éruption pustulaire), anorexie, œdème (notamment œdème facial et œdème périphérique) et asthénie. Des cas de cataractes ont été observés chez certains patients traités par une association de temsirolimus et d'interféron-α. Sont énumérés ci-dessous les effets indésirables observés au cours de l'Essai Clinique CR 1. Ne figurent dans cette liste que les événements pour lesquels il existe une suspicion raisonnable de relation causale avec le traitement par TORISEL en perfusion intraveineuse. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont classés selon les catégories Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100). **Infections et infestations:** Très fréquent: Infections bactériennes et virales (notamment infection, cellulite/phlegmon, zona, herpès, bronchite, abcès), infection des voies urinaires (notamment dysurie, hématurie, cystite, pollakiurie, infection des voies urinaires), Pharyngite, Rhinite, Fréquent: Pneumonie, infection des voies aériennes supérieures, Folliculite. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique:** Très fréquent: Thrombopénie, Anémie, Fréquent: Neutropénie, Leucopénie, Lymphopénie. **Affections du système immunitaire:** Fréquent: Réaction allergique/d'hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Très fréquent: Hypokaliémie, Anorexie, Hyperglycémie/diabète, hypercholestérolémie, Hyperlipidémie, Fréquent: Hypophosphatémie. **Affections psychiatriques:** Très fréquent: Insomnie, Fréquent: Anxiété, Dépression. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: Dysgueusie, Fréquent: Agueusie, Somnolence, Paresthésie, Sensations vertigineuses, Agueusie, Peu fréquent: Saignements intracrâniens, Vomissements, Stomatite. **Affections oculaires:** Fréquent: Conjonctivites (notamment troubles de la sécrétion lacrymale). **Affections cardiaques:** Peu fréquent: Epanchement péricardique (notamment épanchement péricardique hémodynamiquement significatifs nécessitant une intervention). **Affections vasculaires:** Fréquent: Accidents thromboemboliques veineux (notamment thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), hypertension, thrombophlébite. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Très fréquent: Dyspnée, Epistaxis, Toux, Fréquent: Pneumopathie (notamment pneumopathie fatale). **Affections gastro-intestinales:** Très fréquent: Douleurs abdominales, Vomissements, Stomatite, Diarrhées, Nausées, Fréquent: Distension Abdominale, Douleur buccale, Gingivite, Stomatite aphasée, Peu fréquent: Perforation de l'intestin. **Affections de la peau et du tissu sous cutané:** Très fréquent: Eruption (notamment éruption prurigineuse, éruption maculopapulaire, éruption pustulaire), Prurit, Acné, Affections de l'ongle, Sécheresse cutanée, Fréquent: Dermite exfoliative, Affections musculo-squelettiques et systémiques: Très fréquent: Mal de dos, Arthralgie, Fréquent: Myalgie (notamment myalgie, crampes des jambes). **Affections du rein et des voies urinaires:** Fréquent: Insuffisance rénale (pouvant entraîner la mort). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Très fréquent: Œdème (notamment œdème, œdème scrotal, œdème facial, œdème périphérique), Asthénie, Douleur, Fièvre, Mucite, Douleur thoracique, Frissons, Altération de la cicatrisation. **Investigations:** Très fréquent: Elevation de la créatinine sanguine, Fréquent: Elevation des ASAT (aspartate aminotransférases), Elevation des ALAT (alanine aminotransférases). **Lymphome des cellules du manteau:** Au total, 54 patients ont été traités par TORISEL selon le schéma 175/75 mg dans l'Essai Clinique LCM, une étude de phase 3 sur TORISEL en ouvert, randomisée et à trois bras, comparant deux schémas posologiques différents du temsirolimus avec une thérapie au choix de l'investigateur, chez des patients atteints d'un lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire. Les résultats de cette étude de phase 3 montrent que les patients âgés (≥ 65 ans) seraient plus à risque de développer certains effets indésirables, notamment: épanchement pleural, anxiété, dépression, insomnie, dyspnée, leucopénie, myalgie, arthralgie, perte du goût, sensations vertigineuses, infection des voies respiratoires supérieures, mucite et rhinite. Les effets indésirables les plus graves observés avec TORISEL sont: thrombocytopénie, neutropénie, infections, pneumopathie interstitielle, perforation de l'intestin, réactions d'hypersensibilité et hyperglycémie/intolérance au glucose. Les effets indésirables (de tous grades) les plus fréquents (≥ 30 %) observés avec TORISEL sont: thrombocytopénie, asthénie, anémie, diarrhées, infections bactériennes et virales, éruption, fièvre, anorexie, épistaxis, mucite, œdème, et stomatite. La fréquence des effets indésirables survenus après une dose de 175 mg de TORISEL par semaine dans le LCM, par exemple infections ou thrombocytopénie de grades 3 ou 4, est supérieure à celle observée soit à une dose de 75 mg de TORISEL par semaine soit à une chimiothérapie conventionnelle. Sont énumérés ci-dessous les effets indésirables observés au cours de l'Essai Clinique LCM. Ne figurent dans cette liste que les événements pour lesquels il existe une suspicion raisonnable de relation causale avec le traitement par TORISEL en perfusion intraveineuse. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont classés selon les catégories Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100). **Infections et infestations:** Très fréquent: Infections bactériennes et virales (notamment infection, cellulite/phlegmon, bronchite, sinusite, zona, herpès), Pneumonie (notamment pneumopathie interstitielle), infection des voies urinaires (notamment dysurie, pollakiurie, infection des voies urinaires, miction impéneuse), Pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, Fréquent: Septicémie (notamment septicémie, choc septique), Rhinite, Folliculite. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique:** Très fréquent: Thrombocytopénie, Anémie, Neutropénie, Leucopénie, Lymphopénie. **Affections du système immunitaire:** Fréquent: Réactions allergiques/d'hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Très fréquent: Hypokaliémie, Anorexie, Hyperglycémie, hypercholestérolémie, Fréquent: Déshydratation, Hypophosphatémie, hyperlipidémie, hypocalcémie. **Affections psychiatriques:** Très fréquent: Insomnie, Anxiété, Dépression. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: Dysgueusie, Fréquent: Paresthésie, Sensations vertigineuses, Agueusie. **Affections oculaires:** Fréquent: Conjonctivite, Hémorragie oculaire. **Affections vasculaires:** Fréquent: Thrombose (notamment thrombose veineuse profonde, thrombose), hypertension, **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Très fréquent: Dyspnée, Epistaxis, Toux, Fréquent: Pneumonie. **Affections gastro-intestinales:** Très fréquent: Douleur abdominale, Vomissements, Stomatite (notamment stomatite aphasée, ulcération buccale, stomatite, glossite, douleur buccale), Diarrhées, Nausées, Fréquent: Perforation de l'intestin, Hémorragie gastrointestinale (notamment hémorragie gastrointestinale, hémorragie rectale), Gingivite, Gastrite, Dysphagie. **Affections de la peau et du tissu sous cutané:** Très fréquent: Eruption (notamment éruption, éruption prurigineuse, éruption maculopapulaire, éruption pustulaire, eczéma), Prurit, Affections de l'ongle, Sécheresse cutanée, Fréquent: Acné, Moniliasse (notamment moniliasse, moniliasse buccale), Dermite exfoliative, Erythèmes. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Très fréquent: Mal de dos, Arthralgie, Fréquent: Myalgie (notamment crampes musculaires, crampes des jambes, myalgie). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Très fréquent: Œdème (notamment œdème, œdème facial, œdème scrotal, œdème généralisé), Asthénie, Douleur, Fièvre, Mucite, Frissons, Fréquent: Douleur thoracique. **Investigations:** Très fréquent: Elevation de la créatinine sanguine, Fréquent: Elevation des ASAT (aspartate aminotransférases), Elevation des ALAT (alanine aminotransférases). **Effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée:** Réactions à type d'œdème angioœdémateux chez certains patients traités de façon concomitante par du temsirolimus et des IEC. **Effets indésirables observés depuis la commercialisation:** Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés chez des patients qui recevaient TORISEL. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients qui recevaient TORISEL. **Population pédiatrique:** Au cours d'un essai de phase IV, 71 patients (59 patients âgés de 1 à 17 ans et 12 patients âgés de 18 à 21 ans) ont reçu du temsirolimus à des doses allant de 10 mg/m² à 150 mg/m². Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été hématoLOGIQUES (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie), métaboliques (hypercholestérolémie, hyperlipémie, hyperglycémie, augmentation des taux plasmatiques d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT)), et digestifs (inflammation de la muqueuse, stomatite, nausée, et vomissement). **5. Surdosage:** Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage de TORISEL par injection intraveineuse. TORISEL a été administré en toute sécurité à des patients atteints d'un cancer du rein à raison de doses intraveineuses répétées de temsirolimus pouvant atteindre 220 mg/m², cependant, dans le LCM, deux administrations de 330 mg de TORISEL par semaine chez un patient a entraîné un saignement rectal de grade 3 et une diarrhée de grade 2. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU, Royaume Uni. (NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/07/424/001. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:** médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 09/2011.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: ERBITUX 5mg/ml solution pour perfusion
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Chaque ml de solution pour perfusion contient 5 mg de cetuximab. Chaque flacon de 10 ml contient 50 mg de cetuximab. Chaque flacon de 20 ml contient 100 mg de cetuximab. Chaque flacon de 50 ml contient 250 mg de cetuximab. Chaque flacon de 100 ml contient 500 mg de cetuximab. Cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 produit sur une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/O) par la technique de l'ADN recombinant.
FORME PHARMACEUTIQUE: Solution pour perfusion. Solution incolore.
INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES: Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur de croissance épidermique (EGFR)
 • en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan ou le protocole de traitement FOLFOX4
 • en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou
 • en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
 • en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Erbitux doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.
Posologie: Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures. Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg de cetuximab par m² chacune.
Cancer colorectal: Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie. Le statut de mutation du gène KRAS doit être déterminé avant la première perfusion de cetuximab. Il est important que cette détermination soit réalisée par un laboratoire expérimenté à l'aide d'une méthode d'analyse validée. Concernant la posologie ou les ajustements posologiques recommandés pour les médicaments chimiothérapeutiques administrés en association, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Ils doivent être administrés au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab. Il est recommandé de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou: Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, le cetuximab est utilisé en association avec la radiothérapie. Il est recommandé de débiter le traitement par le cetuximab une semaine avant la radiothérapie et de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la fin de la période de radiothérapie. Chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine suivis d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie. La chimiothérapie doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab.
Mode d'administration: Erbitux 5 mg/ml est administré par voie intraveineuse en utilisant soit une pompe à perfusion, soit un goutte-à-goutte, soit une pompe à seringue. Pour la dose initiale, la durée de perfusion recommandée est de 120 minutes. Pour les doses hebdomadaires ultérieures, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/minute.
Populations particulières: Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour. Le cetuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant des troubles hématologiques préexistants. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés, cependant l'expérience concernant les sujets de 75 ans ou plus est limitée.
Population pédiatrique: L'efficacité du cetuximab chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie.

Aucun nouveau signal relatif à l'innocuité n'a été identifié chez les patients pédiatriques, d'après les rapports d'une étude de phase I.
CONTRE-INDICATIONS: Erbitux est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3 ou 4) au cetuximab. Avant d'instaurer un traitement en association, il doit être tenu compte des contre-indications des médicaments chimiothérapeutiques utilisés simultanément ou de la radiothérapie.
EFFETS INDÉSIRABLES: Les principaux effets indésirables du cetuximab sont les réactions cutanées, observées chez plus de 80% des patients, l'hypomagnésémie, observée chez plus de 10% des patients, et les réactions liées à la perfusion, observées chez plus de 10% des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 1% des patients avec des symptômes sévères. Les définitions suivantes sont applicables à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après: Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Très rare (< 1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur

des bases liées à la perfusion*); mucite légère à modérée pouvant entraîner une épistaxis. Fréquent: Réactions sévères liées à la perfusion*, fatigue.
Informations complémentaires:

Globalement, aucune différence clinique significative n'a été observée selon le sexe.
Réactions liées à la perfusion: Les réactions légères ou modérées liées à la perfusion sont très fréquentes, comprenant des symptômes tels que fièvre, frissons, vertiges ou dyspnée survenant pendant ou peu de temps après la perfusion, principalement lors de la première perfusion du cetuximab. Des réactions sévères liées à la perfusion peuvent apparaître fréquemment, conduisant dans de rares cas à une issue fatale. Ces réactions surviennent habituellement pendant ou dans l'heure qui suit la première perfusion du cetuximab mais elles peuvent se produire après plusieurs heures ou lors de perfusions ultérieures. Bien que le mécanisme sous-jacent

Prix public	
20ml	100ml
€177	€885

n'ait pas été identifié, certaines de ces réactions peuvent être de type anaphylactoïde/anaphylactique et elles peuvent inclure des symptômes tels que bronchospasme, urticaire, élévation ou diminution de la pression artérielle, perte de conscience ou état de choc. Dans de rares cas, une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou un arrêt cardiaque ont été observés.
Réactions cutanées: Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80% des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et / ou moins fréquemment sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychie). Environ 15% des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée. La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés. Les lésions cutanées induites par le cetuximab sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *S. aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique ou un sepsis.
Traitement en association: Si le cetuximab est utilisé en association avec des médicaments chimiothérapeutiques, se reporter également au Résumé des caractéristiques du produit des médicaments en question. En association avec la chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule. En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et

ERBITUX®
CETUXIMAB
 Blocks EGFR – opens new options

A new era in therapy for KRAS-WT patients¹

ERBITUX® increases the R0 resection rate in initially unresectable patients*

* In combination with standard chemotherapy in patients with K-RAS wild-type tumor^{2,3}
¹ KRAS-WT = KRAS wild-type
² Van Cutsem *et al.* J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):2011-9
³ Bokemeyer *et al.* JCO 2009;27(5):663-671



Merck Serono Oncology | Combination is key



de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire), peut être accrue par comparaison avec les fluoropyrimidines. En association avec une radiothérapie locale de la région de la tête et du cou, les effets indésirables supplémentaires étaient ceux typiquement associés à la radiothérapie (tels que mucite, radiodermite, dysphagie ou leucopénie, principalement sous forme de lymphopénie). Dans une étude clinique randomisée et contrôlée portant sur 424 patients, les fréquences rapportées de radiodermite et de mucite aiguës sévères aussi bien que celles d'événements tardifs liés à la radiothérapie étaient légèrement plus élevées chez les patients traités par radiothérapie en association avec le cetuximab que chez ceux traités par radiothérapie seule.

la base des données disponibles); Une astérisque (*) indique que des informations complémentaires sur les effets indésirables respectifs sont fournies sous le tableau.
Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypomagnésémie. Fréquent: Déshydratation, en particulier secondaire à une diarrhée ou une mucite; hypocalcémie; anorexie pouvant entraîner une perte de poids.
Affections du système nerveux: Fréquent: Maux de tête. Fréquence indéterminée: Méningite aseptique.
Affections oculaires: Fréquent: Conjunctivite. Peu fréquent: Blépharite, kératite.
Affections vasculaires: Peu fréquent: Thrombose veineuse profonde.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Peu fréquent: Embolie pulmonaire, maladie interstitielle pulmonaire.
Affections gastro-intestinales: Fréquent: Diarrhées, nausées, vomissements.
Affections hépatobiliaires: Très fréquent: Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PA).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Très fréquent: Réactions cutanées*. Très rares: Syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Fréquence non connue: Surinfection des lésions cutanées*.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent: Réactions légères ou modérées

de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire), peut être accrue par comparaison avec les fluoropyrimidines. En association avec une radiothérapie locale de la région de la tête et du cou, les effets indésirables supplémentaires étaient ceux typiquement associés à la radiothérapie (tels que mucite, radiodermite, dysphagie ou leucopénie, principalement sous forme de lymphopénie). Dans une étude clinique randomisée et contrôlée portant sur 424 patients, les fréquences rapportées de radiodermite et de mucite aiguës sévères aussi bien que celles d'événements tardifs liés à la radiothérapie étaient légèrement plus élevées chez les patients traités par radiothérapie en association avec le cetuximab que chez ceux traités par radiothérapie seule.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:
 Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne
DELIVRANCE: Sur prescription médicale
NUMÉRO D'ENREGISTREMENT: EU/1/04/281/003,
 EU/1/04/281/005
DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 10/2011