RéfleXions

en Médecine Oncologique

35
Tome 6
décembre
2009

Soins de support
Les facteurs pronostiques des cancers en situation palliative

Onco-Dermato
Biopsie cutanée

Nutrition
Evaluation de l'état nutritionnel du patient souffrant du cancer : outil pour le clinicien

Innovation thérapeutique
Abstral : nouveau comprimé de fentanyl

Dossier

Prise en charge du cancer du sein de stade précoce

Coordination scientifique :
Marc Spielmann

ISSN : 1767-655X

4 Crédits FMC par an

JBH santé

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

Tarceva®
erlotinib

Dès la 2ème ligne
Cancer Bronchique
Non à Petites Cellules
localement avancé ou métastatique▲

TARCEVA® 25 mg comprimés pelliculés, 100 mg comprimés pelliculés et 150 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION* :** Tarceva 25 mg comprimé pelliculé : erlotinib (sous forme de chlorhydrate) 25 mg. Tarceva 100 mg comprimé pelliculé : erlotinib (sous forme de chlorhydrate) 100 mg. Tarceva 150 mg comprimé pelliculé : erlotinib (sous forme de chlorhydrate) 150 mg. **INDICATIONS :** ▲ Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) : Tarceva est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression EGFR de la tumeur était négative. Cancer du pancréas : Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique. Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération (voir posologie et propriétés pharmacodynamiques). Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION* :** La posologie quotidienne recommandée de Tarceva à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas est de 150 mg dans le Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et de 100 mg, en association à la gemcitabine, dans le Cancer du pancréas. Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, réduire par paliers de 50 mg. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité sévère à l'erlotinib ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI* :** Eviter la prise concomitante avec des inducteurs ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer. Interrompre le traitement dans l'attente d'explorations diagnostiques en cas de nouveaux symptômes pulmonaires et/ou une majoration de ces symptômes tels que dyspnée, toux et fièvre. Arrêter le traitement et instaurer un traitement si nécessaire en cas d'affections pulmonaires interstitielles. Diarrhées : les formes modérées ou sévères doivent être traitées. Une réduction de la posologie peut parfois être nécessaire. En cas de déshydratation associée à des diarrhées, à des nausées, à une anorexie ou à des vomissements sévères et persistants, interrompre le traitement et instaurer des mesures de réhydratation. Dans le cas de diarrhées sévères ou persistantes ou conduisant à une déshydratation, interrompre le traitement, mettre en œuvre des mesures de réhydratation intensive par voie IV, surveiller la fonction rénale et les électrolytes sériques. En raison de rares cas d'insuffisance hépatique, des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés en présence d'antécédents de troubles hépatiques ou de traitement hépatotoxiques concomitants. Ne pas administrer aux patients souffrant d'intolérance au lactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose. L'association de l'erlotinib à des antiacides, inhibiteurs de la pompe à proton et antagonistes H2 est à éviter. Une attention particulière doit être exercée lors de l'association de l'erlotinib à ciprofloxacine ou des inhibiteurs puissants du CYP1A2. Tarceva doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une perforation gastro-intestinale. Il doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des lésions bulleuses ou exfoliatives sévères ou des troubles oculaires aigus/aggravés tels qu'une douleur oculaire. **INTERACTIONS*. GROSSESSE ET ALLAITEMENT*. EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES*. EFFETS INDÉSIRABLES* :** Infections et infestations. Troubles du métabolisme et de la nutrition. Affections oculaires. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Affections gastro-intestinales. Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Troubles généraux et anomalies au site d'administration. Affections hépatobiliaires. Affections psychiatriques. Affections du système nerveux. **SURDOSAGE*. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES* :** agent antinéoplasique, code ATC : L01XE03. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES*. DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES*. CONSERVATION :** 3 ans. Pas de précautions particulières de conservation. **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agréé aux collectivités. Remboursé Séc. Soc. à 100% dans l'indication cancer bronchique non à petites cellules. Non remboursé Séc. Soc. dans l'indication cancer du pancréas. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Roche Registration Limited 6 Falcon Way – Shire Park Welwyn Garden City – AL7 1TW – Royaume-Uni. **Représentant local :** Roche - 52 boulevard du Parc – 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex. Tél : 01 46 40 50 00. **NUMÉROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS :** Tarceva 25 mg comprimé pelliculé : EU/1/05/311/001, CIP 369 232.3, boîte de 30 comprimés (plaquette thermoformée PVC/alu), Prix : 538,65 € ; Tarceva 100 mg comprimé pelliculé : EU/1/05/311/002, CIP 369 234.6, boîte de 30 comprimés (plaquette thermoformée PVC/alu), Prix : 1891,96 € ; Tarceva 150 mg comprimé pelliculé : EU/1/05/311/003, CIP 369 235.2, boîte de 30 comprimés (plaquette thermoformée PVC/alu), Prix : 2330,94 €. CTJ (cancer du poumon) PPTTC : 77,70 €.

DATE D'APPROBATION RÉVISION : Mai 2009 – V06/09.

***Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site de l'AFSSAPS (www.afssaps.fr) ou à défaut sur le site de ROCHE (www.roche.fr).**

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01 46 40 50 00.

Roche

86027830 Etabli le 25/06/09 H.RibonCom

RÉDACTEURS EN CHEF

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris
Daniel BRASNU,HEGP, Paris
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris
Jean-Yves BLAY, Lyon
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse
Charles CHAPRON, Cochin, Paris
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris
Bernard CORTET, Lille
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris
Daniel DUSSER, Cochin, Paris
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris
Martin HOUSSET, HEGP, Paris
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris
Jerzy KLIJANIENKO, Institut Curie, Paris
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris
Paul LEGMANN, Cochin, Paris
Jean-François MEDER, St Anne, Paris
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris
Françoise MORNEX, Lyon
Luc MOUTHON, Cochin, Paris
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil
Eric PUJADE-LAURAINE, Hôtel Dieu, Paris
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne
Christian ROUX, Cochin, Paris
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif
Daniel SERIN, Avignon
Eric SOLARY, Dijon
Jean TREDANIEL, St Louis, Paris
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

COMITÉ DE LECTURE

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

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

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

Imprimerie : Gyss Imprimeur Obernai - 310016
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 4ème trimestre 2009

Adhérent au CESSIM

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

SOMMAIRE

DOSSIER

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN DE STADE PRÉCOCE

310 Evolution des traitements locaux dans les cancers du sein de stade précoce : vers de nouveaux standards de radiothérapie ? *L. Albiges1, S. Heymann et coll*

315 Complications tardives de la radiothérapie
Séquelles radio-induites — *David Azria*

322 Les thérapies ciblées et le traitement adjuvant du cancer du sein — *Manuel Rodrigues, Yohann Loriot*

SOINS DE SUPPORT

326 Les facteurs pronostiques des cancers en situation palliative — *Sabine Voisin-Saltiel*

ONCO-DERMATO

330 Biopsie cutanée — *Nathalie Franck*

NUTRITION

336 Evaluation de l'état nutritionnel du patient souffrant du cancer : outil pour le clinicien — *Sami Antoun*

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

339 Abstral : nouveau comprimé de fentanyl — *Arnaud Leys*

341,342 RENCONTRES...

340 ABONNEMENT

COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris
Bertrand BILLEMONT, Cochin, Paris
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif
Julien DOMONT, IGR, Villejuif
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpétrière, Paris
Pierre KHALIFA, Paris
Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif
Florence RABILLON, Cochin, Paris
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

CAELYX® 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale pégylée. FORME ET COMPOSITION*. *Solution à diluer pour perfusion en flacon (verre) de 10 ml et 25 ml : boîte unitaire.* Caelyx : 2 mg/ml de chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale pégylée. Excipients : sel sodique de *α-(2-[1,2-distéaroyl-sn-glycéro(3)phosphooxy] éthylcarbomoyl)-ω-méthoxypoly(oxyéthylène)-40(MPEG-DSPE), phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja (HSPC), cholestérol, sulfate d'ammonium, saccharose, histidine, acide chlorhydrique, hydroxide de sodium, eau pour préparation injectable.* **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Caelyx est indiqué : • En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. • dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine. • en association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse. • dans le traitement du Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD_4 (< 200 lymphocytes CD_4/mm^3) et présentant des lésions cutanéo-muqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au Sida dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION* : Cancer du sein/Cancer de l'ovaire :** Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient. **Myélome multiple :** Caelyx est administré à 30 mg/m² au 4ème jour du traitement, lors d'un cycle de 3 semaines par bortézomib, en perfusion de 1 heure administrée immédiatement après la perfusion de bortézomib. Le traitement par bortézomib consiste en une dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 toutes les 3 semaines. L'administration doit être répétée aussi longtemps que les patients présentent une réponse satisfaisante et une bonne tolérance au traitement. L'administration à J4 des deux produits peut être retardée jusqu'à 48 heures si médicalement nécessaire. Les doses de bortézomib devront être espacées d'au moins 72 heures. Pour des doses < 90 mg : diluer Caelyx dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Pour des doses ≥ 90 mg : diluer Caelyx dans 500 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Afin de minimiser le risque de réactions à la perfusion, la dose initiale est administrée à une vitesse inférieure à 1 mg/minute. Si aucune réaction à la perfusion n'est observée, les perfusions ultérieures de Caelyx peuvent être administrées sur une période de 60 minutes. **SK associé au SIDA :** Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. Eviter les intervalles inférieurs à 10 jours car on ne peut écarter le risque d'accumulation du médicament et de toxicité accrue. La dose de Caelyx est diluée dans 250 ml de glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion et administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes. **Pour tous les patients :** Si le patient présente des symptômes ou signes précoces de réactions à la perfusion (voir rubriques Mises en garde et précautions particulières d'emploi et Effets indésirables), interrompre immédiatement la perfusion, donner des prémédications appropriées (antihistaminique et/ou corticoïde à action immédiate) et recommencer à une vitesse plus faible. Ne jamais administrer Caelyx sous forme de bolus ou de solution non diluée. Il est recommandé de brancher en Y la perfusion de Caelyx sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose et d'extravasation. La perfusion peut être faite par une veine périphérique. Ne pas utiliser de filtres en ligne. Caelyx ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire (Voir rubrique Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation). Pour prendre en charge les effets indésirables tels que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), la stomatite ou la toxicité hématologique, la dose peut être réduite ou retardée (consulter les tableaux du dictionnaire Vidal). **Patients avec une fonction hépatique altérée** : Le tableau de la toxicité hématologique* fournit le schéma thérapeutique suivi pour la modification de dose lors des études cliniques uniquement dans le traitement du cancer du sein ou de l'ovaire. Les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx déterminés chez un faible nombre de patients avec des taux de bilirubine totale élevés ne diffèrent pas de ceux des patients avec une bilirubine totale normale ; cependant , tant que plus d'expérience n'a pas été recueillie, la posologie de Caelyx chez des patients ayant une fonction hépatique altérée doit être diminuée, basé sur l'expérience des études cliniques dans le cancer du sein et de l'ovaire. **Patients insuffisants rénaux** : La doxorubicine étant métabolisée par le foie et excrétée dans la bile, aucune modification de la posologie ne devrait être nécessaire. **Patients avec un SK-SIDA splénectomisés** : En l'absence d'expérience clinique chez les patients qui ont été splénectomisés, le traitement par Caelyx n'est pas recommandé. **Enfants :** L'expérience chez les enfants est limitée. L'utilisation de Caelyx n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. **Patients âgés** : L'analyse de population démontre que l'âge sur l'intervalle testé (21 - 75 ans) n'altère pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de Caelyx. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Caelyx ne doit pas être utilisé pour traiter le sarcome de Kaposi associé au SIDA qui pourrait être traité efficacement par un traitement local ou systémique par l'interféron alpha. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI* : Toxicité cardiaque** : Il est recommandé que tous les patients traités par Caelyx soient soumis à une surveillance de l'ECG de façon régulière et fréquente. Des modifications transitoires de l'ECG telles un aplatissement de l'onde T, un sous-décalage du segment S-T et des arythmies bénignes, ne justifient pas l'interruption du traitement par Caelyx. En revanche, une réduction du complexe QRS est considérée comme plus significative d'une cardiotoxicité. Dans ce cas, le test de référence des atteintes myocardiques par les anthracyclines, c'est-à-dire la biopsie endomyocardique, doit être envisagé. De manière plus spécifique que par l'ECG, la fonction cardiaque peut être évaluée et surveillée par la mesure de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche par échographie ou, de préférence, par angiographie multiplane (MUGA). Ces tests doivent être pratiqués régulièrement avant le début du traitement par Caelyx et répétés périodiquement pendant le traitement. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche est requise avant chaque nouvelle administration de Caelyx lorsque la dose cumulée individuelle d'anthracycline excède 450 mg/m². Chez les patients ayant une pathologie cardiaque nécessitant un traitement, n'administrer Caelyx que lorsque le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque encouru. Prendre des précautions chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque et traités par Caelyx. Lorsqu'une cardiomyopathie est suspectée, c'est-à-dire que la fraction d'éjection ventriculaire gauche a diminué de façon substantielle par rapport aux valeurs de pré-traitement, et/ou que la fraction d'éjection ventriculaire gauche est plus basse que la valeur pronostique attendue (par exemple < 45 %), une biopsie endomyocardique est à envisager et il convient de mettre soigneusement en balance le bénéfice de la poursuite du traitement et le risque de provoquer une lésion cardiaque irréversible. Une insuffisance cardiaque congestive due à une cardiomyopathie peut survenir brutalement, sans modification préalable de l'ECG, et peut aussi s'observer plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant déjà reçu d'autres anthracyclines. Le profil de tolérance cardiaque du dosage recommandé dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m²) est similaire au profil du dosage de 20 mg/m² chez les patients ayant un SK-SIDA (voir rubrique Effets indésirables). **Myélosuppression** : De nombreux patients traités par Caelyx présentent une myélosuppression avant traitement due à des facteurs tels que leur infection préexistante par le VIH ou les nombreux traitements associés ou préalables, ou des tumeurs impliquant la moelle osseuse. En raison du risque potentiel de myélosuppression, des numérations formule sanguine/plaquettes doivent être pratiquées fréquemment pendant la durée du traitement par Caelyx et, au minimum, avant chaque administration de Caelyx. Une myélosuppression sévère et persistante peut entraîner une surinfection ou des hémorragies. Compte tenu des différences entre le profil pharmacocinétique et les schémas de doses, l'utilisation du Caelyx ne doit pas être interchangeable avec d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine. **Réactions en cours de perfusion** : Des réactions sérieuses et affectant parfois le pronostic vital liées à la perfusion, caractérisées par des réactions de type allergique ou anaphylactique pouvant survenir dans les minutes qui suivent le début de la perfusion de Caelyx. Un arrêt temporaire de la perfusion sans traitement additionnel résout habituellement ces symptômes. Cependant, les médicaments traitant ces symptômes ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. **Patients diabétiques** : A noter que chaque flacon de Caelyx contient du saccharose et est administré dans du glucose à 5 % (50 mg/ml) solution pour perfusion. Pour les événements indésirables fréquents ayant nécessité une modification des doses ou un arrêt de l'administration, voir rubrique Effets indésirables. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*. GROSSESSE ET ALLAITEMENT* : Grossesse** : Le chlorhydrate de doxorubicine est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, Caelyx ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue. Les femmes doivent éviter une grossesse si elles, ou leur partenaire, sont traitées par Caelyx et dans les six mois suivant la fin du traitement par Caelyx (voir rubrique Sécurité préclinique). **Allaitement** : On ne dispose pas de données sur l'excrétion de Caelyx dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments, comprenant les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, et en raison de la potentialité d'effets indésirables sérieux chez l'enfant allaité, les femmes doivent donc interrompre l'allaitement avant de débuter le traitement par Caelyx. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* :** Caelyx n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES* :** Dans les études cliniques réalisées dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m² toutes les 4 semaines), l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP). L'incidence globale d'EPP rapportée était de 44,0 %-46,1 %. Ces effets étaient généralement légers, les cas sévères (grade III) sont rapportés dans 17 %-19,5 % des cas. L'incidence des cas affectant le pronostic vital (Grade IV) était inférieur à 1 %. Les EPP ont peu fréquemment conduit à un arrêt définitif du traitement (3,7 %-7,0 %). De la pyridoxine à la dose de 50-150 mg par jour associée à des corticoïdes a été utilisée pour la prophylaxie et le traitement de l'EPP, toutefois ce traitement n'a pas été évalué pendant les études de phase III. Une EPP a été rapportée chez 16 % des patients atteints de myélome multiple traités par l'association Caelyx + bortézomib. Une EPP de grade 3 a été rapportée chez 5 % des patients. Aucune EPP de grade 4 n'a été rapportée. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus pendant le traitement et imputés à celui-ci) sous l'association Caelyx + bortézomib étaient les suivants : nausées (40 %), diarrhée (35 %), neutropénie (33 %), thrombocytopénie (29 %), vomissements (28 %), fatigue (27 %) et constipation (22 %). **Cancer du sein * :** Les effets indésirables les plus fréquents ont été plus souvent rapportés dans le sous-groupe doxorubicine que dans le sous-groupe Caelyx : nausée (53 % vs. 37 % ; grade III/IV 5 % vs. 3 %), vomissement (31 % vs. 19 % ; grade III/IV 4 % vs. < 1 %), alopécie quelle que soit la sévérité (66 % vs. 20 %), alopécie significative (54 % vs. 7 %) et neutropénie (10 % vs. 4 % ; grade III/IV 8 % vs. 2 %). Mucites (23 % vs. 13 % ; grade III/IV 4 % vs. 2 %) et stomatites (22 % vs. 15 % ; grade III/IV 5 % vs. 2 %) ont été rapportées plus fréquemment avec Caelyx qu'avec doxorubicine. La durée moyenne de l'effet indésirable sévère (grade III/IV) le plus fréquent dans les deux groupes était inférieure ou égale à 30 jours. L'incidence des effets hématologiques mettant en jeu le pronostic vital (grade IV) était < 1 % et une septicémie était rapportée chez 1 % des patients. Un apport en facteur de croissance ou une transfusion a été nécessaire chez respectivement 5,1 % et 5,5 % des patients (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Des anomalies biologiques de la fonction hépatique cliniquement significatives (grade III et IV) avec élévation de la bilirubine totale, ASAT et ALAT ont été rapportées chez respectivement 2,4 %, 1,6 % et < 1 % des patients du groupe Caelyx. Aucune élévation de la créatinine sérique cliniquement significative n'a été rapportée. **Cancer du sein et de l'ovaire* : Myélome multiple :** Neutropénie, thrombocytopénie, et anémie étaient les événements hématologiques les plus fréquemment rapportés avec l'association Caelyx + bortézomib et avec le bortézomib en monothérapie. L'incidence de la neutropénie de grade 3 et 4 était plus élevée dans le groupe recevant l'association thérapeutique que dans le groupe recevant la monothérapie (28 % vs. 14 %). L'incidence de la thrombocytopénie de grade 3 et 4 était plus élevée dans le groupe recevant l'association thérapeutique que dans le groupe recevant la monothérapie (22 % vs. 14 %). L'incidence de l'anémie était similaire dans les deux groupes (7 % vs. 5 %). La stomatite a été rapportée plus fréquemment dans le groupe recevant l'association thérapeutique (16 %) que dans le groupe recevant la monothérapie (3 %), et la plupart des cas avaient une sévérité de grade 2 ou moindre. Une stomatite de grade 3 a été rapportée chez 2 % des patients dans le groupe recevant l'association thérapeutique. Aucune stomatite de grade 4 n'a été rapportée. Des nausées et des vomissements ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant l'association thérapeutique (40 % et 28 %) que dans le groupe recevant la monothérapie (32 % et 15 %) et avaient principalement une sévérité de grade 1 et 2. L'arrêt de l'administration d'un ou des deux agents, pour cause d'événements indésirables a concerné 38 % des patients. Les événements indésirables fréquents ayant conduit à l'arrêt de l'administration du bortézomib et de Caelyx comprenaient : EPP, névralgie, neuropathie périphérique, neuropathie sensitive périphérique, thrombocytopénie, baisse de la fraction d'éjection, et fatigue. **SK-SIDA** : Les études cliniques chez des patients avec SK-SIDA traités à la dose de 20 mg/m² de Caelyx, montrent que l'effet indésirable le plus fréquemment observé considéré comme lié à Caelyx est la myélosuppression survenant très fréquemment (chez environ la moitié des patients). Des effets indésirables respiratoires ont été fréquemment observés au cours des études cliniques avec Caelyx et peuvent être liés à des infections opportunistes chez les patients atteints du SIDA. Les infections opportunistes (IO) sont observées dans le sarcome de Kaposi après administration de Caelyx et sont couramment observées chez la plupart des patients atteints d'une immunodéficience liée au VIH. **Tous les patients** : Sur 929 patients avec tumeurs solides, 100 (10,8 %) ont eu pendant le traitement avec Caelyx une réaction associée à la perfusion définie suivant la terminologie de Costart : réaction allergique, réaction anaphylactique, asthme, œdème de la face, hypotension, vasodilatation, urticaire, douleur dorsale, douleur thoracique, frissons, fièvre, hypertension, tachycardie, dyspepsie, nausées, étourdissements, dyspnée, pharyngite, rash, prurit, sueurs, réaction au point d'injection et interaction médicamenteuse. L'arrêt définitif du traitement est survenu de façon peu fréquente chez 2 % des patients. Un taux similaire de réactions à la perfusion (12,4 %) et d'arrêt définitif du traitement (1,5 %) a été observé au cours des études pivots sur le cancer du sein. Chez les patients avec myélome multiple recevant l'association Caelyx + bortézomib, le taux de réactions associées à la perfusion était de 3 %. Chez les patients avec SK-SIDA, les réactions associées à la perfusion étaient caractérisées par bouffée de chaleur, raccourcissement du souffle, œdème facial, céphalée, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension. Une incidence accrue d'insuffisance cardiaque congestive est associée au traitement à base de doxorubicine pour des doses cumulées individuelles > 450 mg/m² ou à des doses plus faibles chez des patients ayant un facteur de risque cardiaque. Des biopsies endomyocardiques chez neuf sur dix patients avec SK-SIDA recevant des doses cumulées de Caelyx supérieures à 460 mg/m² n'indique pas de cardiomyopathie induite par l'anthracycline. Dans l'étude pivot de phase III versus doxorubicine, 58/509 (11,4 %) patients randomisés (10 traités par Caelyx à la dose de 50 mg/m² toutes les 4 semaines contre 48 traités par la doxorubicine à la dose de 60 mg/m² toutes les 3 semaines) ont bien présenté les critères définissant la cardiotoxicité pendant le traitement et/ou pendant le suivi. La cardiotoxicité était définie soit par une baisse de 20 points ou plus par rapport à la valeur de base si la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au repos demeurait dans les limites normales, soit par une baisse de 10 points ou plus si la mesure de la FEVG devenait anormale (plus faible que la limite inférieure normale). Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique. Bien que la nécrose locale après extravasation ait été très rarement rapportée, Caelyx est considéré comme un produit irritant. Une récidive de radiodermite liée à une radiothérapie préalable a été rarement observée après l'administration de Caelyx. Suite à la mise sur le marché de Caelyx, des réactions cutanées sévères comprenant érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement rapportés. **SURDOSAGE* : PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINETIQUES* :** Classe pharmacothérapeutique : agents cytotoxiques (anthracyclines et substances apparentées), code ATC: L01DB. **SECURITE PRECLINIQUE ET INCOMPATIBILITES* : PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION :** A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique Conditions de conservation. **CONDITIONS DE CONSERVATION* :** Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C. **MODE D'EMPLOI, INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION* : LISTE I - Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.** AMM EU/1/96/011/001 (1996, rév. Fév 2009) - CIP 560 361.9. AMM EU/1/96/011/003 (2000, rév. Fév 2009) – CIP 563 261.5. Agréé à l'usage des Collectivités - Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % - Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge *en sus* de la T.A – (CAE/mlr-0906-1). Titulaire de l'AMM : SP Europe. Exploité par : Schering-Plough - 34, avenue Léonard de Vinci - 92400 Courbevoie - Tél. : 01 80 46 40 40. ****Pour une information plus complète, consulter le dictionnaire Vidal ou le répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'Afssaps sur le site : www.afssaps.sante.fr.***

Schering-Plough traite des données personnelles dans le cadre de ses relations avec les professionnels de santé. Ce traitement permet à Schering-Plough de dispenser une information médicale sur ses spécialités en rapport avec les besoins des praticiens, mener des actions de formation ou d'information, conduire des études de marché, mettre en place des collaborations scientifiques ou des actions de recherche, ainsi qu'éventuellement dans le cadre de relations commerciales. Ces données collectées peuvent être destinées à certains prestataires de Schering-Plough. Conformément aux articles 38 et suivants de la loi du 6 janvier 1978, dite "Informatique et Libertés", vous disposez d'un droit d'accès et de rectification quant aux données à caractère personnel vous concernant, du droit de vous opposer, pour des raisons légitimes, à ce que vos données fassent l'objet d'un traitement, ainsi que du droit de vous opposer à leur utilisation à des fins de prospection. Vous pouvez exercer ces droits par courrier postal adressé au laboratoire Schering-Plough, 34 avenue Léonard de Vinci, 92400 Courbevoie. Cette prérogative est à mettre en œuvre, par écrit, à l'attention du Pharmacien Responsable.

CAELYX™

Chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale pégylée

AMM 2000 • **Cancer de l'ovaire en rechute :** cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.

AMM 2003 • **Cancer du sein métastatique :** en monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.

AMM 2007 • **Myélome Multiple en progression :** en association avec le bortézomib, chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.

Schering-Plough

DDB & Girl Genre health - 0430PP Juillet 09

Evolution des traitements locaux dans les cancers du sein de stade précoce : vers de nouveaux standards de radiothérapie ?

Laurence Albiges [1], Steve Heymann [2], Marc Spielmann [1], Suzette Delaloge [1], Corinne Balleyguier [3], Philippe Vielh [4], Catherine Uzan [5], Hugo Marsiglia [2,6], Céline Bourgier [2]

1 : Département de Médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France ;
2 : Département de Radiothérapie, Unité fonctionnelle de Sénologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France;
3 : Département d'Imagerie Médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France ;
4 : Département d'Anatomo-pathologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France ;
5 : Département de Chirurgie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France;
6 : Université de Florence, Italie.

résumé

Le dépistage organisé permet de diagnostiquer des cancers du sein plus précoces et potentiellement curables. Ce diagnostic de cancers de stade précoce a notamment modifié leur prise en charge loco-régionale . La chirurgie conservatrice est actuellement systématiquement suivie d'une irradiation adjuvante de l'ensemble de la glande mammaire, à raison d'une dose totale de 50 Gy en 5 semaines, et d'une surimpression de 10-16 Gy du lit de tumorectomie (« boost »). De nouveaux schémas d'irradiation de la glande mammaire sont actuellement en cours d'évaluation prospective et peuvent à terme modifier la prise en charge d'oncologie radiothérapeutique de ces cancers du sein de stade précoce : radiothérapie hypofractionnée ; irradiation partielle accélérée du sein. Cette revue précise le développement de ces nouvelles modalités d'irradiation dans la prise en charge des cancers du sein de stade précoce.

mots-clés

Cancer du sein,
Traitement conservateur,
Radiothérapie,
Hypofractionnement,
Irradiation partielle accélérée.

En France, le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence croissante depuis les deux dernières décennies mais dont la mortalité est à la baisse [1] en partie grâce au dépistage systématique. Le diagnostic de plus en plus précoce de ces cancers du sein a modifié leur prise en charge chirurgicale, avec par exemple l'avènement du ganglion sentinelle lors du traitement chirurgical. La chirurgie conservatrice est systématiquement suivie d'une irradiation adjuvante intéressant l'ensemble de la glande mammaire (dose totale 50Gy, 5 semaines) et d'une surimpression du lit de tumorectomie « boost » (10-16Gy, 8 fractions), soit au total 6 semaines et demie de traitement [2, 3, 4-6]. Cependant, ces cancers du sein de stade précoce sont le plus souvent des cancers de faible risque de récidive locale pour lesquels il a été proposé de modifier les modalités d'irradiation de la glande mammaire.

Ces nouveaux schémas d'irradiation (radiothérapie hypofractionnée ; irradiation partielle accélérée du sein) sont actuellement en cours d'évaluation prospective et peuvent, à terme, modifier la prise en charge loco-régionale de ces cancers du sein de stade précoce.

Cette revue précise le développement de ces nouvelles modalités d'irradiation dans la prise en charge des cancers du sein de stade précoce.

Vers de nouveaux standards thérapeutiques ?

Le Canada et le Royaume Uni ont développé des traitements accélérés afin de raccourcir les délais de prise en charge et de diminuer le temps total de traitement : « irradiation hypofractionnée », dont le concept est de délivrer des doses élevées par fraction (>2Gy/ fraction, par opposition au fractionnement standard, soit 2Gy/

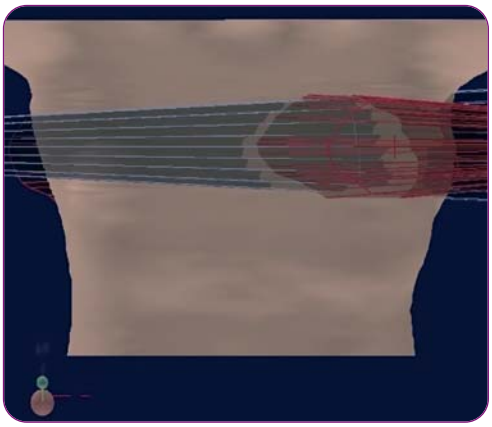


Figure 1 : Visualisation des 3 faisceaux à la peau (2 photons opposés+1 électron direct)

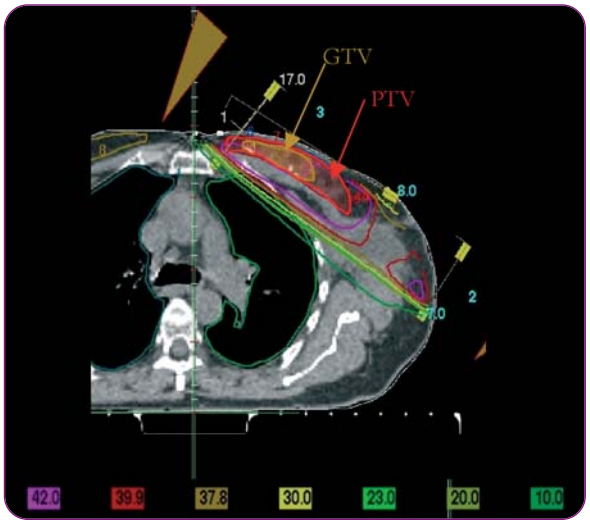


Figure 2 : Coupe transverse passant par l'isocentre

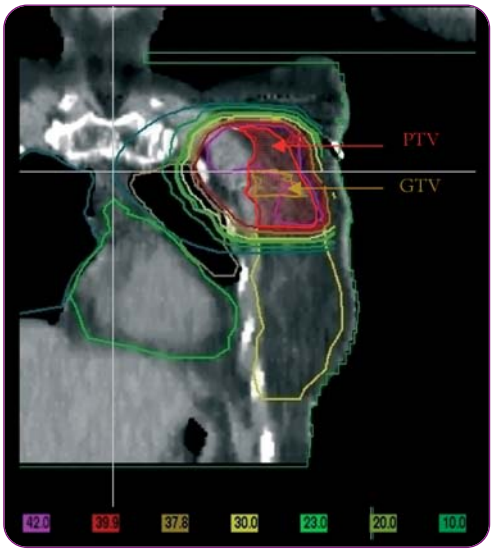


Figure 3 : Coupe frontale passant par l'isocentre

fraction) tout en diminuant la dose totale (pour limiter l'incidence des toxicités tardives radio-induites) et donc par conséquent le nombre de fractions. L'hypofractionnement dans la prise en charge des cancers du sein est un concept intéressant car repose sur la notion d'une radiosensibilité intrinsèque des tumeurs mammaires qui sont plus sensibles à la dose/ fraction délivrée qu'à la dose totale en raison d'un rapport α/β (reflet de la sensibilité aux rayonnements ionisants) bas.
Actuellement, deux modalités d'hypofractionnement sont en cours d'évaluation dans les cancers du sein :

- irradiation hypofractionnée intéressant l'ensemble de la glande mammaire et
- l'irradiation hypofractionnée et accélérée n'intéressant que le lit de tumorectomie : l'irradiation partielle accélérée.

Irradiation hypofractionnée de l'ensemble de la glande mammaire [7-11]

Quatre essais randomisés prospectifs comparent irradiation hypofractionnée et normofractionnée (50Gy/ 25 fractions) des cancers du sein de stade précoce. L'étude canadienne est celle qui a le suivi médian le plus long (Whelan et al) et n'observe aucune différence significative, après un recul de 12 ans, entre les 2 schémas de radiothérapie (42.5Gy/ 3 semaines versus 50Gy/ 5 semaines). Il en est de même pour les 3 autres essais anglais qui ne montrent pas de différence en termes de contrôle local après un suivi médian de 6 ans [7, 8, 11].

Irradiation partielle accélérée (IPA)

Ce deuxième concept de radiothérapie hypofractionnée remet en question la nécessité d'irradier la glande mammaire en totalité. L'analyse des essais randomisés évaluant le traitement chirurgical conservateur versus radical des cancers du sein montre que le risque de récidive locale après traitement conservateur survient essentiellement à proximité ou dans le site initial de la tumeur [12]. Par ailleurs, l'irradiation adjuvante de l'ensemble de la glande mammaire peut parfois être source de complications dans le long terme, telles que les toxicités cutanées et sous-cutanées (télangiectasies sévères dans 10% des cas ; fibrose modérée à sévère dans 20 à 30% des cas), les toxicités pulmonaires (fibrose pulmonaire) ; cardiaques (péricardite, augmentation de la mortalité par maladie coronaire surtout après irradiation du sein à gauche : rapport de risque de 1.27, 2p=0.0001) et osseuse (fracture costale < 1%). Ainsi, le concept de l'irradiation partielle accélérée propose de traiter exclusivement le lit de tumorectomie avec une marge de sécurité de 1-2 cm afin de diminuer le risque de toxicités tardives et

		Sélection des patientes – anapath		Préparation traitement/ Dosimétrie		Traitement		
		Extemporané	Définitive	Définition du volume à traiter	Distribution de dose	Durée d'irradiation	Durée du traitement	Accessibilité/ Faisabilité
IORT	En temps réel Électrons / photons (kV)	Ø	+	+++/+	+++/ Ø	4-5min (logistique aisée)/ 20-25 min	1 séance	Machine-dépendant
	Différé Curiethérapie (HDR/ mammosite)	+	+	+	+++	Logistique moins aisée (hospitalisation)	10 jours J1-5: post-op J6-10: curie	Service-dépendant
RTE 3D-conforma-tionnelle		++++	++++	+	++	Logistique simple mais nécessité d'un contrôle qualité optimal	5 jours	+++++ Dans tous les centres

Tableau 1 : Comparaison des différentes modalités d'irradiation partielle accélérée : curiethérapie, irradiation per-opératoire, irradiation 3D-conformationnelle. NB: En cas d'irradiation externe3D-conformationnelle le lit tumoral est repéré par des clips mis en place lors de la chirurgie, ceci rentre dans le contrôle qualité strict de la radiothérapie.

Essais randomisés	NSABP B39		Vicini	2007	(17)
	TARGIT	*Targeted Intraoperative Radiation Therapy*	Holmes	2007	(18)
	NIC HUNGARY	*National Institute of Cancer, Hungary*	Polgar	2007	(19)
			Lovey	2007	(20)
			Polgar	2002	(21)
Essais prospectifs un seul bras de traitement	MGH/IGR	*Massachusetts General Hospital Interstitial Brachytherapy Protocol/ Institut Gustave Roussy*	Lawenda	2003	(22)
	ELIOT	*Intraoperative Radiotherapywith Electrons, European Institute of Oncology, Milan , Italy*	Luini	2005	(23)
			Veronesi	2005	(24)
	MSKCC	*Memorial Sloan-Ketteing Cancer Center Intraoperative Study*	Beal	2007	(25)

Tableau 2 : Principaux essais cliniques en cours évaluant les nouvelles modalités d'irradiation adjuvante des cancers du sein de stade précoce

de proposer une radiothérapie adjuvante raccourcie chez les patientes présentant un cancer du sein de stade précoce à faible risque de récidive locale (pT1N0).

L'irradiation partielle accélérée peut être réalisée par différentes techniques : la curiethérapie, l'irradiation per-opératoire ou l'irradiation externe3D-conformationnelle ***(Figures 1-3)*** dont les avantages et les inconvénients sont résumés dans le ***Tableau 1*** et dans la revue de Taghian et al [13].
Les essais de Phase II/ III observent un risque de récidive locale qui semble être équivalent au traitement standard estimé à <5% à 5 ans (ASTRO 2008) mais avec cependant un suivi médian très limité (<5 ans). La dose totale et la dose par fraction diffèrent selon les essais cliniques et varient entre 3.4 et 5.2 Gy pour une dose totale entre 32 et 42 Gy le tout délivré en 4-10 jours.

Récemment, la Société Américaine d'Oncologie Radiothérapie a émis des recommandations concernant les indications d'irradiation partielle accélérée en proposant 3 groupes de patientes : celles pour qui il conviendrait d'effectuer une irradiation partielle en dehors d'essais cliniques prospectifs (« suitable »), celles pour qui l'IPA doit être proposée dans le cadre d'un essai clinique (« cautionary ») et enfin, celles pour qui il faut rester très prudent et ne les traiter que dans le cadre d'une évaluation prospective (« unsuitable ») [14].
Les patientes du groupe « suitable » ont un risque très faible de récidive locale (âge > 60 ans ; carcinome canalaire infiltrant unifocal pT1N0 sans emboles ou engainements périnerveux, récepteurs hormonaux positifs et absence de surexpression de Her2). Ces patientes pourraient alors être traitées par IPA en dehors d'un essai thérapeutique à condition que celle-ci soit réalisée par une équipe possédant une expertise en IPA (i.e. ayant acquis une courbe d'apprentissage et ayant un contrôle qualité adéquat) et à condition que ces patientes soient informées du recul encore limité de cette modalité de traitement, du risque de récidive locale, de la sanction chirurgicale par mastectomie en cas de récidive locale.

Quelles différences entre ces deux modalités d'irradiation ?

Le schéma canadien d'irradiation hypofractionnée (Whelan) a maintenant un recul suffisant pour le proposer aux patientes ayant un cancer du sein de faible risque de récidive locale. Les essais cliniques hypofractionnés anglais (Yarnold) ont un recul nettement plus court que le schéma canadien, environ de 6 ans, soit une durée de suivi identique aux essais d'irradiation

partielle accélérée. Les avantages de l'irradiation partielle par rapport à ces 2 schémas hypofractionnés sont une durée de traitement raccourcie (5 jours, versus 3-4 semaines), et surtout une épargne des tissus sains nettement plus importante [15, 16].

peutique évolue vers une irradiation accélérée intéressant soit la glande mammaire dans sa totalité (radiothérapie hypofractionnée), soit le lit opératoire (irradiation partielle accélérée), modalité dont on attend un suivi plus long afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique. ■

Conclusion

L'incidence des cancers du sein de stade précoce augmente régulièrement depuis 15 ans. La conservation mammaire est, et reste, le traitement de référence des cancers du sein de stade précoce quand celui-ci est possible, i.e. tumorectomie – ganglion sentinelle ou curage axillaire suivie d'une radiothérapie adjuvante intéressant la glande mammaire en totalité avec une surimpression sur le lit tumoral. Ce standard théra-

Points à retenir

Les futurs nouveaux standards d'irradiation adjuvante des cancers du sein de stade précoce : la radiothérapie hypofractionnée de l'ensemble de la glande mammaire et l'irradiation partielle accélérée du sein.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique 2008;56:159-175.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233-1241.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227-1232.
4. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001;345:1378-1387.
5. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007;25:3259-3265.
6. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 1997;15:963-968.
7. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol 2008;9:331-341.
8. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008;371:1098-1107.
9. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002;94:1143-1150.
10. Whelan T, Pignol JP, Julian J, et al. Long-term Results of a Randomized Trial of Accelerated Hypofractionated Whole Breast Irradiation Following Breast Conserving Surgery in Women with Node-Negative Breast Cancer. int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:S28
11. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. Lancet Oncol 2006;7:467-471.
12. Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL, et al. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:996-1002.
13. Taghian AG, Bourgier C. Counterpoint: Conformal external beam for accelerated partial breast irradiation. Brachytherapy 2009;8:184-188; discussion 190.
14. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:987-1001.
15. Jain AK, Vallow LA, Gale AA, et al. Does three-dimensional external beam partial breast irradiation spare lung tissue compared with standard whole breast irradiation? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:82-88.
16. Bourgier C, Marsiglia H, Taghian A. A mixed-modality 3D-conformal accelerated partial breast irradiation technique using opposed mini-tangent photon fields and en face electrons to minimize the lung exposure to radiation. int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;In press.
17. Vicini F. A Randomized Phase III Study of Conventional Whole Breast Irradiation (WBI) Versus Partial Breast Irradiation (PBI) for Women with Stage 0, I, or II Breast Cancer.. Pittsburgh, PA 2007;NSABP PROTOCOL B-39.
18. Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). Am J Surg 2007;194:507-510.
19. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:694-702.
20. Lovey K, Fodor J, Major T, et al. Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy--4-year results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:724-731.
21. Polgar C, Sulyok Z, Fodor J, et al. Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial. J Surg Oncol 2002;80:121-128; discussion 129.
22. Lawenda BD, Taghian AG, Kachnic LA, et al. Dose-volume analysis of radiotherapy for T1No invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose-rate interstitial implant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:671-680.
23. Luini A, Orecchia R, Gatti G, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. Breast Cancer Res Treat 2005;93:55-59.
24. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. Ann Surg 2005;242:101-106.
25. Beal K, McCormick B, Zelefsky MJ, et al. Single-fraction intraoperative radiotherapy for breast cancer: early cosmetic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:19-24.

Femara®
(létrozole)

T5133 - Août 2009

Le futur n'attend pas

FEMARA 2,5 mg - comprimé pelliculé (létrozole) - **FORME, PRÉSENTATION ET COMPOSITION** : Comprimé pelliculé dosé à 2,5 mg de létrozole, boîte de 30 comprimés. **DONNEES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques : Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans. Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes. L'efficacité du létrozole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.** Mode d'administration et posologie : *Adultes et patientes âgées*: 1 comprimé par jour (coût du traitement journalier : 4,56 euros). Dans le cadre du traitement adjuvant, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 5 ans ou jusqu'à la rechute de la tumeur. L'expérience clinique disponible dans cette indication est de 2 ans (durée médiane du traitement est de 25 mois). Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, l'expérience clinique disponible est de 4 ans (durée médiane du traitement). Chez les patientes ayant une maladie à un stade avancé ou métastatique, le traitement par Fémara doit être poursuivi jusqu'à progression documentée de la tumeur. *Insuffisance hépatique et/ou rénale*: Chez l'insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est > à 30 ml/min. : pas d'ajustement posologique. En cas de clairance de la créatinine < à 30 ml/min. ou chez le patient atteint d'une insuffisance hépatocellulaire sévère : données cliniques insuffisantes. Contre-indications : - Hypersensibilité au principe actif ou à l'un ou l'autre des excipients. - Préménopause. - Grossesse, allaitement. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Chez les patientes dont le statut ménopausique semble incertain, les taux sériques de LH, FSH et/ou estradiol doivent être mesurés avant d'initier le traitement afin d'établir clairement le statut ménopausique. Insuffisance rénale : Fémara n'a pas été étudié chez un effectif suffisant de patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec précaution avant l'administration de Fémara chez ces patientes. Insuffisance hépatique : Fémara a été étudié seulement chez un nombre limité de patientes présentant une atteinte non métastatique de la fonction hépatique à des degrés variés : insuffisance hépatocellulaire légère à modérée et sévère. Chez des hommes volontaires non cancéreux présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère (cirrhose hépatique et Child Pugh score C) l'exposition systémique et la demi-vie d'élimination terminale sont approximativement 2 à 3 fois > aux valeurs obtenues chez les volontaires sains. Administrer Fémara avec précaution et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes. Effet osseux : Fémara est un agent puissant diminuant le taux d'estrogènes. Dans le cadre du traitement adjuvant et de la prolongation du traitement adjuvant, la durée médiane de suivi, respectivement de 30 et 39 mois est insuffisante pour évaluer complètement le risque de fracture associé à l'utilisation à long terme de Fémara. Les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque augmenté d'ostéoporose devront avoir une évaluation de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie avant de débuter le traitement adjuvant ou la prolongation du traitement adjuvant selon les recommandations en vigueur. Le développement d'une ostéoporose devra être recherché pendant et après le traitement par létrozole. Un traitement curatif ou prophylactique de l'ostéoporose devra être initié si nécessaire et associé à une surveillance adaptée. Du fait du lactose, Fémara n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie rare héréditaire telle qu'une intolérance au galactose, un déficit sévère en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. Interactions médicamenteuses : Lors de l'analyse de la base des données des essais cliniques, l'administration concomitante de Fémara avec d'autres médicaments couramment prescrits n'a pas mis en évidence d'interaction cliniquement significative. Absence d'expérience clinique du Fémara en association avec d'autres agents anticancéreux. In vitro, le létrozole inhibe l'isoenzyme 2A6 et modérément l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450. Il conviendra d'être prudent lors de l'administration concomitante de médicaments dont la biodisponibilité dépend de ces isoenzymes et dont l'index thérapeutique est étroit. Grossesse et allaitement : Femme avec un statut périménopausique ou fertile : Le médecin doit discuter la nécessité d'un test de grossesse avant d'initier Fémara et d'une contraception appropriée chez les femmes qui peuvent être enceintes (c'est-à-dire les femmes qui sont en périménopause ou ont été récemment ménopausées) jusqu'à ce que le statut de femme ménopausée soit complètement établi. Grossesse : contre-indiqué chez la femme enceinte. Allaitement : contre-indiqué chez la femme qui allaite. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Prudence lors de la conduite de véhicule ou de l'utilisation de machines. Effets indésirables : Fémara a généralement été bien toléré au cours des études cliniques en traitement de première intention et seconde intention du cancer du sein à un stade avancé ainsi qu'en traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les bouffées de chaleur, les arthralgies, les nausées et la fatigue. Après un traitement adjuvant standard par le tamoxifène avec un suivi médian de 28 mois, les effets indésirables suivants ont été rapportés, quelle que soit leur imputabilité au traitement, à une fréquence significativement supérieure avec Fémara par rapport au placebo – bouffées de chaleur (50,7 % versus 44,3 %), arthralgies/arthrite (28,5 % versus 23,2 %) et myalgies (10,2 % versus 7,0 %). La majorité de ces événements indésirables a été observée au cours de la première année de traitement. L'incidence d'ostéoporose et de fractures osseuses a été plus importante mais non significative chez les patientes qui recevaient Fémara par comparaison aux patientes qui recevaient le placebo (7,5 % versus 6,3 % et 6,7 % versus 5,9 % respectivement). Une analyse actualisée dans le traitement adjuvant prolongé, menée avec un suivi médian de 47 mois avec le létrozole et 28 mois avec le placebo a montré que les effets indésirables suivants ont été rapportés, quelle que soit leur imputabilité au traitement, à une fréquence significativement supérieure avec Fémara par rapport au placebo – bouffées de chaleur (60,3% versus 52,6%), arthralgies/arthrite (37,9% versus 26,8%) et myalgies (15,8% versus 8,9%). La majorité de ces événements indésirables a été observée au cours de la première année de traitement. Chez les patientes du groupe placebo qui ont ensuite été traitées par Fémara un profil similaire des principaux effets indésirables a été observé. L'incidence d'ostéoporose et de fracture osseuse a été plus importante chez les patientes qui recevaient Fémara par comparaison aux patientes qui recevaient le placebo quel que soit le délai après randomisation (12,3% versus 7,4% et 10,9% versus 7,2% respectivement). Chez les patientes du groupe placebo qui ont ensuite été traitées par Fémara, une ostéoporose nouvellement diagnostiquée a été rapportée chez 3,6 % des patientes alors que la survenue de fractures a été rapportée chez 5,1 % des patientes, quel que soit le délai après le début du traitement par Fémara. Dans le traitement adjuvant, indépendamment de la relation de causalité, les effets indésirables rapportés à tout moment après la randomisation dans les groupes Fémara et tamoxifène ont été respectivement les suivants : événements thromboemboliques (1,5 % versus 3,2 %, P<0,001), angor (0,8 % versus 0,8 %), infarctus du myocarde (0,7 % versus 0,4%) et insuffisance cardiaque (0,9 % versus 0,4 %, P = 0,006). Estimation de la fréquence : TF : ≥ 10 % ; F : ≥ 1 % - < 10 % ; PF : ≥ 0,1 % - < 1 % ; R : ≥ 0,01 % - < 0,1 % ; TR : < 0,01 %. Infections et infestations : PF : Infections urinaires. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : PF : Douleurs tumorales (non applicable au traitement adjuvant et à la prolongation du traitement adjuvant). Affections hématologiques et du système lymphatique : PF : Leucopénie. Effets métaboliques et nutritionnels : F : Anorexie, augmentation de l'appétit, hypercholestérolémie. PF : Œdème général. Affections psychiatriques : F : Dépression. PF : Anxiété incluant nervosité, irritabilité. Affections du système nerveux : F : Céphalées, vertiges. PF : Somnolence, insomnie, troubles de la mémoire, dysesthésie incluant paresthésie, hypoesthésie, trouble du goût, accident vasculaire cérébral. Affections oculaires : PF : Cataracte, irritation oculaire, vision trouble. Affections cardiaques : PF : Palpitations, tachycardie. Affections vasculaires : PF : Thrombophlébites incluant thrombophlébites profondes et superficielles, hypertension, événements cardiaques ischémiques. R : Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : PF : Dyspnée, toux. Affections gastrointestinales : F : Nausées, vomissements, dyspepsies, constipation, diarrhées. PF : Douleur abdominale, stomatite, bouche sèche. Affections hépatobiliaires : PF : Enzymes hépatiques augmentées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : TF : Hypersudation. F : Alopécie, rash incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriaforme et vésiculeuse. PF : Prurit, peau sèche, urticaire. Indéterminée : Œdème de Quincke, réactions anaphylactiques. Affections musculo-squelettiques et systémiques : TF : Arthralgies. F : Myalgies, douleurs osseuses, ostéoporose, fractures osseuses. PF : Arthrite. Affections du rein et des voies urinaires : PF : Pollakiurie. Affections des organes de reproduction et du sein : PF : Saignement vaginal, pertes vaginales, sécheresse vaginale, douleur du sein. Effets généraux et anomalies au site d'administration : TF : Bouffées de chaleur, fatigue incluant asthénie. F : Malaise, œdème périphérique. PF : Fièvre, sécheresse des muqueuses, soif. Investigations : F : Prise de poids. PF : Perte de poids. DONNEES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Inhibiteur enzymatique, Code ATC : L02 BG04. Inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (inhibiteur de la synthèse des estrogènes) ; agent anticancéreux. Liste I: AMM 341 474-2 (1996, révisée 3.03.09) - Prix : 136,85 euros - Boîte de 30 comprimés. Remb. Séc. soc. à 100 % - Agréé Collect. **Novartis Pharma S.A.S**, 2 et 4, rue Lionel Terray, 92500 Rueil-Malmaison. Tél : 01.55.47.60.00 - Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00 - icm.phfr@novartis.com. «Pour une information complète, consulter le texte intégral du résumé des caractéristiques du produit, soit sur le site internet de l'Afssaps si disponible, soit sur demande auprès du laboratoire». FMI 025-23

NOVARTIS ONCOLOGIE

Complications tardives de la radiothérapie

Séquelles radio-induites

DAVID AZRIA

CRLC Val d'Aurelle - Paul Lamarque, Département de Radiothérapie, Rue croix verte, Montpellier

résumé

Le succès de la radiothérapie dépend principalement de la dose totale délivrée de manière homogène au niveau de la tumeur. Toutefois, la délivrance de cette dose est limitée par la tolérance des tissus sains dans le volume irradié. Deux types d'effets secondaires déterministes radio-induits (aigus et tardifs) sont surveillés lors de la mise en route d'un traitement par radiothérapie. Cependant, les séquelles sont particulièrement considérées en raison de leurs caractères irréversibles et de leurs impacts sur la qualité de vie des patients traités. Dans une même population traitée de manière homogène sur le plan technique et évaluée par la même équipe, il est clair qu'il existe une radiosensibilité intrinsèque différente des tissus sains. La piste d'un déficit ou d'une modification génique se développe et pourrait permettre d'identifier une frange de la population à risque. De plus, dans l'hypothèse d'une anomalie génique à l'origine d'une hypersensibilité individuelle, les lymphocytes semblent le tissu de choix en raison de la facilité de prélèvement et de la quantité disponible. Le taux d'apoptose radio-induite lymphocytaire CD4 et CD8 bas à été montré corrélé aux complications radio-induites de grade élevé. De plus, la présence d'un nombre important d'altérations de type Single Nucleotide Polymorphisms , SNPs sur les gènes candidats de type ATM, SOD2, TGFB1, XRCC1 et XRCC3 pourraient permettre de prédire les toxicités tardives radio-induites.

Introduction

Le succès de la radiothérapie dépend principalement de la dose totale délivrée de manière homogène au niveau de la tumeur. Cependant la délivrance de cette dose est limitée par la tolérance des tissus sains dans le volume irradié [16].
La radiothérapie est responsable d'effets secondaires multiples [34], sans qu'il soit possible d'identifier le risque de toxicité à l'échelle individuelle. En effet, les traitements de radiothérapie sont prescrits selon des protocoles généraux sans tenir compte d'un phénotype ou d'un génotype particulier [5].
Deux types d'effets secondaires déterministes radio-induits (aigus et tardifs) sont surveillés lors de la mise en route d'un traitement par radiothérapie mais seuls les effets secondaires tardifs seront détaillés en considération dans cette revue en raison de leurs caractères irréversibles et de leurs impacts sur la qualité de vie des patients traités [13, 14, 24]. En effet, les réactions aiguës apparaissent au cours ou au décours immédiat de la radiothérapie, puis disparaissent habituellement sans laisser de séquelles dans les mois suivant le traitement [24].
C'est dans cette optique que différents tests prédictifs de radiosensibilité des tissus sains sont ou ont été élaborés afin d'identifier quel patient est intrinsèquement à haut risque de toxicité tardive [15].

Les effets secondaires radio-induits tardifs

Les tissus sains sont généralement lésés à des doses inférieures à celles nécessaires pour stériliser la tumeur. Après une radiothérapie, les effets secondaires tardifs apparaissent conventionnellement au-delà de 3 mois bien que ce délai soit discuté (certains évoquent un délai plus long de 6 mois). Les symptômes peuvent être

mots-clés

Radiothérapie ; Séquelles ; Tests prédictifs ; Effets secondaires

modérés voire sévères et présenter une aggravation au cours du temps. Ces effets secondaires tardifs apparaissent sur des tissus à renouvellement lent tels que le tissu sous-cutané, le tissu graisseux, les muscles ou des tissus contenant également des tissus à renouvellement rapide comme la paroi du tube digestif [29]. **Les lésions histologiques tardives radio-induites sont multiples et comprennent la fibrose, la nécrose, l'atrophie et les dommages vasculaires** [29]. Les mécanismes d'apparition des lésions tardives radio-induites sont encore mal connus mais plusieurs voies de recherche soutiennent l'hypothèse d'une production locale perpétuelle de cytokines et de facteurs de croissance. De plus, la physiopathologie des lésions radio-induites des tissus sains à réponse tardive est caractérisée par la destruction directe des cellules souches, des atteintes vasculaires et la constitution progressive d'une fibrose interstitielle [24].

Cette fibrose radio-induite, quasi-constante en territoire irradié, correspond à une accumulation anormale de la matrice extracellulaire. Le remodelage des dépôts matriciels est permanent et évolue spontanément vers l'aggravation en raison de la rupture des équilibres homéostatiques locaux. La traduction clinique est extrêmement variable dans le temps (de la phase inflammatoire à la fibrose « vieillie ») et en intensité (de la simple induration à la sclérose rétractile invalidante) [9, 10, 14].

La mise en évidence et l'évaluation des effets secondaires radio-induits constituent un objectif prioritaire de nombreuses études [32]. Le « National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria system (CTC v1.0)» a été créé pour la première fois en 1983 afin d'aider à l'évaluation et la graduation des effets secondaires à une chimiothérapie. Il a été actualisé et amélioré en 1998 en version 2 (CTC v2.0) en focalisant toujours sur les effets secondaires aigus [31]. Récemment et dans une optique de créer une seule classification incluant les toxicités tardives, le NCI a développé une troisième révision du CTC : le CTCAE v3.0 pour Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 *(Tableau 1)*.

Le CTC v3.0 [32] présente plusieurs avantages par rapport aux anciennes échelles d'évaluation des toxicités :

- **Les échelles RTOG/EORTC, LENT-SOMA et CTC v2.0** ont montré des discordances d'évaluation justifiant l'intérêt d'une classification commune [11].

Les effets secondaires aigus et tardifs sont répertoriés dans une classification unique sans prise en compte du délai d'apparition. Chaque investigateur peut ainsi décrire et grader l'effet secondaire observé à chaque consultation sans se soucier du paramètre « temps ».

- **Cette nouvelle classification** représente un large consensus international d'oncologues et est validée par tous les groupes de recherche clinique. Les participants à son élaboration ont été nombreux et d'origine multiple dont le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), l'ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group), l'ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) et l'ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology).
- **L'utilisation en pratique clinique quotidienne** est facile et rapide. D'autres techniques d'évaluation des toxicités tardives existent, notamment en pathologie mammaire, mais elles restent très difficiles à utiliser à large échelle et ne reflètent pas forcément nos possibilités en clinique [15].

Les facteurs de radiosensibilité des tissus sains

Les facteurs de radiosensibilité peuvent être divisés en deux sous-groupes qui restent étroitement liés lors d'un traitement de radiothérapie. Ainsi, on retrouve des facteurs liés au traitement et des facteurs liés au patient.

Facteurs liés au traitement

Le risque, la sévérité et la nature des réactions tardives dépendent intimement des modalités d'irradiation. En effet, quatre déterminants conditionnent ces réactions :

La dose totale

Les effets secondaires tardifs sont majoritairement déterministes et apparaissent à partir d'une dose-seuil. De plus, la pente de la relation dose-effet est plus forte pour les tissus à réponse tardive que pour les tissus sains à réponse précoce [30]. Ainsi, une réduction modérée de la dose délivrée aux tissus sains peut avoir un impact important sur l'incidence et la gravité des lésions tardives.

Classification	Critères	Organes	Modalités	Evaluation
OMS (1979)	28	9	Chimio-induits	Aigus
CTC (1983)	18	13	Chimio-induits	Aigus
RTOG/EORTC-Acute (1984)	14	13	Radio-induits	Aigus
RTOG/EORTC-Late (1984)	16	13	Radio-induits	Tardifs
Lent (1995)	152	22	Radio-induits	Tardifs
CTC v2.0 (1998)	260	22	Radio et chimio-induits	Aigus
CTC v3.0 (2002)	**370**	**Tous**	**Radio et chimio-induits**	**Aigus et Tardifs**

Tableau 1 :
Classifications utilisées depuis 1979 par les différents protocoles de chimiothérapie ou de radiothérapie

Le fractionnement et l'intervalle de temps entre les fractions

La dose par fraction est généralement de 1,8 à 2 Gy. Les tissus sains à réponse tardive sont particulièrement sensibles aux modifications de cette dose par fraction. En effet, l'utilisation de dose par fraction inférieure à 1,8 Gy (hyperfractionnement) permet de réduire l'incidence et la sévérité des séquelles radio-induites tout en conservant une dose totale thérapeutique identique. De plus, l'utilisation d'un hyperfractionnement permet également de délivrer une dose totale plus élevée à la tumeur sans majorer les toxicités tardives.
La durée entre les fractions n'est pas parfaitement connue mais de nombreuses données expérimentales et cliniques confirment qu'un délai d'au moins 6 heures entre deux fractions permet la réparation d'au moins 50% des lésions radio-induites. Cet intervalle représente un facteur majeur de toxicité tardive en raison de la corrélation entre la capacité importante de réparer les lésions radio-induites de l'ADN et la sensibilité au fractionnement des tissus sains à réponse tardive [13].

L'étalement

Ou temps total de traitement influence très peu le risque de lésions tardives des tissus sains. Par contre, le fait d'accélérer un traitement peut engendrer des toxicités aiguës extrêmement importantes et donc des réactions tardives conséquentes à cette hyperréaction (« consequential late effect » des anglo-saxons) [29].

Le volume irradié

Le volume de tissu sain irradié peut conditionner le risque de complications en radiothérapie. De nombreux modèles mathématiques ont été appliqués à la relation dose–volume–effet afin de prédire le risque de complications d'un schéma d'irradiation donné.
Les modèles les plus développés concernent les effets tardifs de l'irradiation. Certaines complications dépendent directement du volume: c'est le cas de l'hépatite radique dont la gravité dépend du volume hépatique irradié.

Pour le poumon, il est possible de prévoir le risque de pneumopathie radique clinique de grade 2 (selon la classification du RTOG, Radiation Therapy Oncology Group) en fonction des histogrammes dose–volume. En dehors des effets sur le compartiment cellulaire différencié, le volume d'irradiation peut aussi porter atteinte à la réserve fonctionnelle d'un organe. Par exemple, dans le cas de la moelle hématopoïétique et des glandes salivaires, c'est le volume de tissu sain épargné par l'irradiation qui permettra d'éviter la complication. Ce type de relation directe volume–effet concerne les organes en parallèle. Son rôle est considéré comme mineur, voire inexistant pour un organe en série [20].

Facteurs liés au patient

Deux grands cadres peuvent être envisagés dans ce paragraphe :

Le cadre génétique

En effet, certaines maladies génétiques sont caractérisées par des anomalies des mécanismes cellulaires de réparation des lésions moléculaires radio-induites et s'accompagnent d'une hypersensibilité des tissus sains. Ainsi, les patients porteurs d'une mutation du gène ATM (Ataxie-Telengectasie) présentent un risque accru de toxicité radio-induite tardive [6, 21].

Les circonstances favorisantes

Le risque de complication ou de séquelles après irradiation apparaît majoré dans un certain nombre de circonstances favorisantes comme l'âge avancé, les traitements associés de chimiothérapie [24] ou d'hormonothérapie [1-3], le tabagisme, les affections microvasculaires (diabète, hypertension artérielle) et la sclérodermie généralisée [14].

Les tests prédictifs de toxicité

Les traitements anticancéreux, dont la radiothérapie, sont essentiellement limités par la dose de tolérance des tissus sains, notamment ceux à réponse tardive. De plus, ces doses sont assez mal connues et reposent sur des estimations relativement anciennes [16]. Dans une même population traitée de manière homogène sur le plan technique et évaluée par la même équipe, il est clair qu'il existe une radiosensibilité intrinsèque différente des tissus sains. La piste d'un déficit ou d'une modification génique se développe et pourrait permettre d'identifier une frange de la population à risque.
Sur le plan technique, l'étude des caractéristiques radiobiologiques cellulaires des tissus sains pose a priori moins de problèmes que celles des tumeurs, en raison notamment de l'accessibilité des tissus, de la quantité de matériel disponible et de l'homogénéité des populations cellulaires. De plus, dans l'hypothèse d'une anomalie génique à l'origine d'une hypersensibilité individuelle, le diagnostic pourrait être effectué à partir de lymphocytes sanguins ou de fibroblastes provenant d'une biopsie de peau [14].
Les lymphocytes semblent le tissu de choix en raison de la facilité de prélèvement et de la quantité disponible. L'apoptose radio-induite lymphocytaire a été évaluée depuis quelques années et représente le type de mort cellulaire sensible et reproductible [27, 33]. De plus, les sous-types lymphocytaires CD4 et CD8 sont parfaitement séparables des autres sous-types par une technique de cytométrie de flux [7, 26].
D'autres types cellulaires (fibroblastes surtout) et plusieurs méthodes d'évaluation (micronoyaux, aberrations chromoso-

miques létales) ont été étudiés mais les résultats en termes de prédictivité des effets secondaires tardifs restent contradictoires [12, 17, 19, 22, 23]. De plus, les premiers travaux concernant le test d'apoptose lymphocytaire ont montré que ce test est rapide et reproductible contrairement aux autres méthodes sus-citées [8, 26, 28].

Etudes en cours

A partir des données précliniques et cliniques (rétrospectives), nous avons montré dans une étude prospective l'intérêt prédictif du test d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite [25].

Dans cette étude, la prédiction des effets secondaires tardifs après radiothérapie a été évaluée par le taux d'apoptose des lymphocytes CD8 radio-induite (TALRI) *in vitro*. Ainsi, un tube de sang hépariné de 5 ml a été prélevé chez 399 patients traités par radiothérapie externe (RT) dans un but curatif. Chaque prélèvement a été préparé puis irradié à une dose unique de 8 Gy. Quarante-huit heures après, les lymphocytes ont été sélectionnés et le taux d'apoptose a été mesuré par cytométrie en flux. Tous les patients ont été suivis régulièrement et les toxicités tardives ont été répertoriées et classées selon la classification RTOG/EORTC. Six patients ont refusé la RT après le prélèvement de sang et ont été exclus des analyses. L'aire sous la courbe (AUC) des analyses de type ROC a été utilisée pour calculer la prédiction des effets secondaires tardifs par le TALRI. L'analyse des risques compétitifs a permis d'estimer l'incidence cumulative des effets secondaires tardifs en fonction de l'apoptose radio-induite. La majorité des patients présentait un cancer du sein (n=149, 147 femmes et 2 hommes), un cancer ORL (n=75) et un cancer de la prostate (n=36). Les taux de toxicités tardives de grade 2 et 3 ont été respectivement de 31% (121/393) et de 7% (28/393). Un taux bas du TALRI a été statistiquement corrélé au pourcentage de toxicités tardives de grade ≥ 2 (p<0,0001). Un taux de TALRI supérieur à 24 a été retrouvé chez tous les patients n'ayant pas présenté de toxicité de grade 3 (p<0,0001). Les AUC ont été de 0,827 pour les patients ayant présenté une toxicité tardive de grade ≥ 2. La valeur prédictive positive a été de 83% pour un TALRI ≤ 16% et la valeur prédictive négative de 86% pour un TALRI > 24%. Les taux d'incidence cumulative à deux ans des toxicités tardives de grade ≥ 2 ont été respectivement de 70, 32 et 12% pour les TAL ≤ 16, 16-24 et > 24%.

Sur les 399 patientes de l'étude décrite ci-dessus, 147 patientes, atteintes d'un cancer du sein ont été traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie adjuvante, 90 patientes ont débuté le tamoxifène (TAM, 20 mg/jour) avant le début de la radiothérapie [1]. La survie sans fibrose à deux ans était de 51% dans le groupe radiothérapie + TAM contre 80% dans le groupe sans TAM (p = 0,029). De plus, cette différence était très nette chez les patientes à risque de développer des effets secondaires tardifs. Dans le sous-groupe des 147 patientes, celles qui ont présenté une survie sans fibrose nettement moins élevée correspondaient à celles qui avaient également un taux de TALRI bas. Les taux de survie sans fibrose en fonction de la prise ou non de tamoxifène et du taux de TALRI ont montré que les patientes qui présentaient un taux de TALRI < 16% et qui ont reçu du TAM-radiothérapie en concomitant ont seulement 20% de survie sans fibrose. Par contre, les patientes qui ont un taux de TALRI élevé ont été très peu sensibles à la prescription concomitante de TAM et de radiothérapie.

Plus récemment, une étude de phase II randomisée a évalué le risque de toxicités tardives cutanées de l'association concomitante ou séquentielle de la radiothérapie et d'un inhibiteur de l'aromatase (Letrozole) chez 150 patientes traitées par chirurgie conservatrice pour un cancer du sein localisé. Il existait dans cette étude plusieurs facteurs de stratification dont le taux d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite. Les résultats avec un suivi médian de deux ans seront présentés au congrès de l'ASTRO 2008.

Ces premiers résultats nous incitent à développer ce test en pratique clinique. Cependant, aucune étude multicentrique à très large échelle n'est disponible à ce jour. Un programme hospitalier de recherche clinique est en cours d'inclusion et permettra de répondre ainsi à plusieurs questions :

- La pertinence de ce test dans deux pathologies nécessitant une escalade de dose (le sein et la prostate).
- L'utilisation dans plusieurs sites d'une même échelle de toxicités (CTC v3.0) avec une évaluation indépendante par deux médecins à chaque consultation.
- La faisabilité d'un test biologique simple (centralisé au CRLC Val d'Aurelle à Montpellier dans une première étape) et l'implication de la cancérologie française dans ce type d'étude.

Perspectives génétiques

Cette partie est détaillée dans l'article de Janet Hall de l'Institut Curie. Il est remarquable de noter que deux approches complémentaires ont été développées afin de déterminer les patients à risque de développer une toxicité tardive radio-induite :

- le taux d'apoptose lymphocytaire radio-induite (TALRI) bas
- un nombre d'altérations ≥ 4 de type SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Nous avons proposé de corréler ces deux approches [3]. Sur les 393 patients inclus dans l'étude prospective présenté ci-dessus, 16 patients ont présenté des toxicités radio-induites de grade ≥ 3 (groupe A). Tous présentaient un TALRI < 16%. Nous avons sélectionné 18 autres patients sans toxicités tardives dits « contrôles » (groupe B). Un prélèvement sanguin a permis d'isoler l'ADN et de rechercher les altérations de type SNP de l'ATM, SOD2, TGFB1, XRCC1, XRCC3 et RAD21. Dans le groupe A, 15/16 pts (94%, 95%CI: 70-100) présentaient ≥ 4 SNPs comparé aux 6/18 (33%, 95%CI: 13-59) dans le groupe B (p < 0,001). La probabilité de développer une toxicité de grade 3 était significativement supérieure (OR 9,3, 95%CI: 1.4-62, p = 0,003) chez les pts ≥

4 SNPs (0,71, 95%CI: 0,48-0,89) par rapport à ceux < 4 SNPs (0,08, 95%CI 0,01-0,32). Le TALRI médian (range) était de 11% (6-42) et de 25% (5-43) respectivement chez les patients ≥ 4 SNPs et < 4 SNPs (p = 0,004). Le nombre de SNPs et le TALRI était inversement lié (r = -0,53, p = 0,0011). Considéré un par un, le nombre total de SNPs détecté sur ATM, SOD2, TGFB1, XRCC1, XRCC3 et RAD21 était de 2 à 4 fois plus élevé dans le groupe A.

Enfin, le TALRI médian (range) chez les patients présentant des toxicités de grade ≥ 3 et porteurs ≥ 4 SNPs étaient respectivement de 9% (5-16.5) et 11% (6-42%). Nous avons montré que sur un modèle de tissu sain, le TALRI bas était corrélé avec le risque élevé de toxicité tardive et correspondait à plus de 4 altérations de type SNPs parmi ATM, SOD2, TGFB1, XRCCA, XRCC3 et RAD21.

Des études confirmatoires sont en cours en collaboration avec le Mount Sinaï Hospital de New York (Pr B. Rosenstein) afin de confirmer ces premiers résultats [18]. Une analyse à partir du génome en totalité et pas seulement de gènes candidats est en cours d'élaboration. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

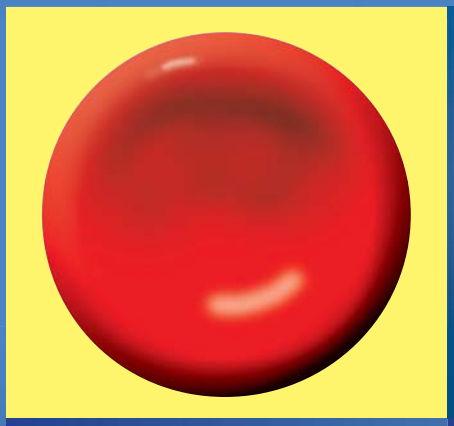
[1] Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ, Zouhair A, Mirimanoff RO, Kramar A, et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. Br J Cancer 2004;91:1251-60.
[2] Azria D, Ozsahin M, Gligorov J, Zaman K, Llacer Moscardo C, Lemanski C, et al. How to combine hormonotherapy and radiation treatment in adjuvant breast cancer? Cancer Radiother 2008;12:37-41.
[3] Azria D, Ozsahin M, Kramar A, Peters S, Atencio DP, Crompton NE, et al. Single Nucleotide Polymorphisms, Apoptosis and the Development of Severe Late Adverse Effects Following Radiotherapy. Clin Cancer Res 2008; sous presse.
[4] Azria D, Rosenstein BS, Ozsahin M. Radiation-induced side-effects with or without systemic therapies: Primetime for prediction of individual radiosensitivity! Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; sous presse.
[5] Buchholz TA. Finding our sensitive patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45: 547-8.
[6] Cesaretti JA, Stock RG, Lehrer S, Atencio DA, Bernstein JL, Stone NN, et al. ATM sequence variants are predictive of adverse radiotherapy response among patients treated for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:196-202.
[7] Crompton NE, Ozsahin M. A versatile and rapid assay of radiosensitivity of peripheral blood leukocytes based on DNA and surface-marker assessment of cytotoxicity. Radiat Res 1997;147:55-60.
[8] Crompton NE, Shi YQ, Emery GC, Wisser L, Blattmann H, Maier A, et al. Sources of variation in patient response to radiation treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:547-54.
[9] Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. J Clin Oncol 1999;17:3283-90.
[10] Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. J Clin Oncol 2003;21:2545-50.
[11] Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:93-8.
[12] Dewey WC, Ling CC, Meyn RE. Radiation-induced apoptosis: relevance to radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:781-96.
[13] Dubray B. Late complications of radiotherapy. Role of the time factor. Bull Cancer Radiother 1995;82:98-100.
[14] Dubray B, Delanian S, Lefaix JL. Late effects of mammary radiotherapy on skin and subcutaneous tissues. Cancer Radiother 1997;1:744-52.
[15] Dubray B, Pavy JJ, Giraud P, Danhier S, Cosset JM. Predictive tests of response to radiotherapy. Assessment and perspectives in 1997. Cancer Radiother 1997;1:473-83.
[16] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-22.
[17] Floyd DN, Cassoni AM. Intrinsic radiosensitivity of adult and cord blood lymphocytes as determined by the micronucleus assay. Eur J Cancer 1994;30:615-20.
[18] Ho AY, Atencio DP, Peters S, Stock RG, Formenti SC, Cesaretti JA, et al. Genetic predictors of adverse radiotherapy effects: the Gene-PARE project. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:646-55.
[19] Hoeller U, Borgmann K, Bonacker M, Kuhlmey A, Bajrovic A, Jung H, et al. Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may be used to predict the risk of fibrosis after radiotherapy for breast cancer. Radiother Oncol 2003;69:137-44.
[20] Huchet A, Caudry M, Belkacemi Y, Trouette R, Vendrely V, Causse N, et al. Volume-effect and radiotherapy [II]. Part II: volume-effect and normal tissue. Cancer Radiother 2003;7:353-62.
[21] Iannuzzi CM, Atencio DP, Green S, Stock RG, Rosenstein BS. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:606-13.
[22] Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M. Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy. Radiother Oncol 1996;40:101-9.
[23] Kiltie AE, Ryan AJ, Swindell R, Barber JB, West CM, Magee B, et al. A correlation between residual radiation-induced DNA double-strand breaks in cultured fibroblasts and late radiotherapy reactions in breast cancer patients. Radiother Oncol 1999;51:55-65.
[24] Lartigau E, Dubray B, Mornex F. Biological mechanisms of late effects of ionizing radiations. Cancer Radiother 1997;1:669-76.
[25] Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S, Kramar A, Li L, Shi Y, et al. CD4 and CD8 T-Lymphocyte Apoptosis Can Predict Radiation-Induced Late Toxicity: A Prospective Study in 399 Patients. Clin Cancer Res 2005;11:7426-7433.
[26] Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y, Larsson B, Wurgler FE, Crompton NE. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:429-40.
[27] Radford IR, Murphy TK. Radiation response of mouse lymphoid and myeloid cell lines. Part III. Different signals can lead to apoptosis and may influence sensitivity to killing by DNA double-strand breakage. Int J Radiat Biol 1994;65:229-39.
[28] Slonina D, Gasinska A. Intrinsic radiosensitivity of healthy donors and cancer patients as determined by the lymphocyte micronucleus assay. Int J Radiat Biol 1997;72:693-701.
[29] Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. Lancet Oncol 2003;4:529-36.
[30] Thames HD, Hendry JH, Moore JV, Ang KK, Travis EL. The high steepness of dose-response curves for late-responding normal tissues. Radiother Oncol 1989;15:49-53.
[31] Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:13-47.
[32] Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 2003;13:176-81.
[33] Trowell OA. The sensitivity of lymphocytes to ionising radiation. J Pathol Bacteriol 1952;64:687-704.
[34] Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:751-9.

Vous nous connaissez
dans
ces domaines

Connaissez vous
vraiment
Amgen ?

2002
Stimulation de l'érythropoïèse

2003
Stimulation de la granulopoïèse



Glycosylation

1er ASE à demi-vie longue

Pegylation

1er G-CSF à action prolongée

Savoir plus | **www.amgen.fr**

VIVACTIS innovations ARA ON 09 04 38

Vous nous découvrez dans de nouveaux domaines

Nous travaillons sur des axes prometteurs

2007
Thérapies ciblées

2009
Maladies orphelines

Anti EGFR

1er AC 100% humain

Peptibody

1er agent TPO mimétique

- Métastases osseuses et Métabolisme de l'os
- Croissance tumorale
- Angiogenèse
- Apoptose
- Cachexie et métabolisme musculaire
- Protection et réparation tissulaire

Actuellement en France,

18 molécules innovantes sont évaluées à travers **77 études cliniques.**

AMGEN®
Oncologie

Les thérapies ciblées et le traitement adjuvant du cancer du sein

MANUEL RODRIGUES, YOHANN LORIOT

Département de médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif

résumé

L'amélioration de la connaissance de la biologie du cancer du sein a permis d'améliorer l'individualisation du traitement du cancer du sein basé sur des facteurs biologiques robustes conduisant au développement de thérapies dites ciblées en phase métastatique puis en phase adjuvante. Le ciblage de HER2 par le trastuzumab (TZM) (Herceptine©) est le plus abouti dans le cancer du sein avec amplification du gène *HER*. Plusieurs essais ont démontré l'intérêt du TZM administré pendant un an permettant de réduire d'environ 50% le risque de récidive et de 30% de la mortalité dans tous les sous-groupes. Le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque (évalué à 4%) doit être particulièrement recherché chez ces patientes potentiellement guéries après la chirurgie. D'autres thérapies ciblées sont en cours d'évaluation en situation adjuvante : le lapatinib (inhibiteur de tyrosine kinase ciblant HER1 et HER2) et le bevacizumab (anticorps monoclonal ciblant le VEGF). Les recherches actuelles se concentrent sur les stratégies d'association de thérapies ciblées (TZM, lapatinib, bevacizumab) et d'optimisation du traitement (durée, séquence).

mots-clés

Cancer du sein
Adjuvant
HER2
Trastuzumab

Introduction

En phase adjuvante du traitement d'un cancer du sein, la chimiothérapie par anthracyclines permet de réduire le taux annuel de mortalité spécifique de 20% chez les femmes ménopausées et de 38% en préménopause [1]. Les taxanes (en particulier en traitement séquentiel avec les anthracyclines) apportent un bénéfice supplémentaire se traduisant en un gain absolu de 3% en survie globale [2]. Dans les cas positifs aux récepteurs hormonaux, l'hormonothérapie par tamoxifène diminue le taux annuel de mortalité spécifique de 31% [1]. Afin de s'assurer d'un meilleur contrôle de la maladie tumorale avec une moindre toxicité, des drogues ciblant les anomalies moléculaires du cancer du sein ont été développées, essentiellement le trastuzumab (TZM) ciblant les cancers du sein surexprimant HER2

Rationnel du ciblage HER2

L'amélioration de la connaissance de la biologie du cancer du sein a permis d'améliorer l'individualisation du traitement du cancer du sein basé sur des facteurs biologiques robustes.
Environ 15% à 20% des cancers du sein se caractérisent par une amplification du gène HER2 conduisant à une surexpression de la protéine HER2 à la surface membranaire des cellules tumorales. HER2 appartient à une famille de récepteurs transmembranaires doués d'activité tyrosine kinase dans leur partie intra-cytoplasmique. L'activation de HER2 conduit à la prolifération, la différenciation et la survie des cellules tumorales. L'expression de HER2 est associée dans le cancer du sein à un plus mauvais pronostic en rapport avec un grade plus élevé et à un envahissement ganglionnaire plus fréquent.
Le TZM est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le domaine extracelllulaire de la protéine HER2. Il induit ainsi une cytotoxicité des cellules tumorales et bloque la transduction du signal cellulaire en empêchant la dimérisation du récepteur et l'activation des effecteurs d'aval. Le TZM a montré son efficacité dans le cancer du sein métastatique en association avec la chimiothérapie en augmentant le taux de réponse et la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule chez les patientes avec cancer du sein HER2 positif (amplification du gène ou surexpression +++ de HER2 de plus de 10% des cellules invasives). Cette

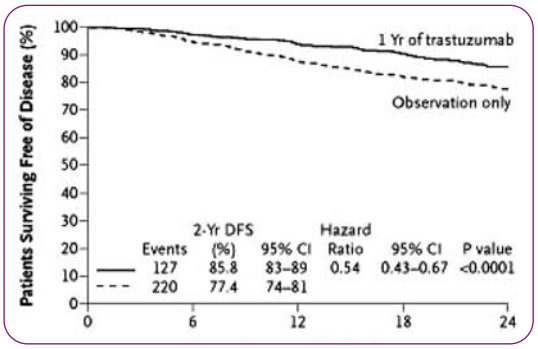


Figure 1 : Courbe de survie sans récidive essai HERA, publication de 2005. mettre la courbe A

	N	bras contrôle	Traitement étudié	Durée TZM	N+	SSR 3 ans (sans TZM vs TZM)	Arrêt du TZM pour toxicité cardiaque
HERA[5]	3400	Chimiothérapie à la discrétion du prescripteur	Chimiothérapie + TZM	12 mois Ou 24 mois	70%	74% vs 81%	4%
NSABP B31/NCCTG N9831[7]	7300	AC puis P	AC puis P + TZM	12 mois	95%	75% vs 87%	15-19%
BCIRG 006[6]	3200	AC puis D	AC puis D + TZM OU D+Car+TZM d'emblée	12 mois	70%	81% vs 87% (86% avec DCT)	3- 8%
PACS04[4]	500	FEC 100 ou ET 75	FEC 100 ou ET 75 puis TZM	12 mois	100%	78% vs 81% (NS)	18%
FinHer[3]	232	VNR ou D puis FEC	VNR + TZM ou D + TZM puis FEC	9 semaines	85%	78% vs 89% (NS)	non reporté

Tableau 1 : Principales études évaluant le trastuzumab en adjuvant dans le cancer du sein. AC: adriamycine-cyclophosphamide; D: docetaxel, P: paclitaxel: Car : carboplatine ; TZM : trastuzumab, NS : non significatif

efficacité en phase métastatique ainsi que la bonne tolérance globale du TZM ont conduit à évaluer l'efficacité du TZM en phase adjuvante.

Efficacité du ciblage HER2 en phase adjuvant du cancer du sein

Plusieurs essais adjuvants ont été réalisés au début des années 2000. La plupart ont évalué le TZM à la dose de 6mg/kg pendant 1 an toutes les 3 semaines après une dose de charge de 8mg/kg. Ceux-ci incluaient principalement des patientes avec envahissement ganglionnaire et une minorité de patientes sans envahissement ganglionnaire mais tous supra-centimétriques. Les résultats de ces six essais incluant près de 14 000 femmes [3,4,5,6,7] ont permis de démontrer un bénéfice de l'adjonction du TZM à la chimiothérapie adjuvante (tendance statistiquement significative dans tous les essais sauf le PACS04 et FinHer dans la dernière mise à jour). Ce bénéfice se traduit par une diminution d'environ 50% du risque de récidive et de 30% de la mortalité dans tous les sous-groupes. Il n'existe aucune donnée fiable quant à l'utilisation du TZM en phase adjuvante sans chimiothérapie.

Principales toxicités du TZM en phase adjuvante

La surveillance d'effets secondaires graves doit être particulièrement attentive en phase adjuvante chez des patientes potentiellement guéries. L'effet secondaire principal du TZM consiste en la survenue d'une cardiotoxicité. Le risque d'insuffisance cardiaque en phase adjuvante est d'environ 1 à 3%. Ce risque semble majoré lors de l'administration concomitante d'anthracyclines, l'association est donc contre-indiquée à ce jour [8]. La diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) observée durant le traitement par TZM est le plus souvent réversible et asymptomatique avec un traitement spécifique. Aucun seuil de diminution de la FEVG pour l'arrêt du traitement par TZM n'a été déterminé de façon consensuelle.

Optimisation du traitement

Il reste encore de nombreuses questions non résolues sur l'utilisation du TZM en phase adjuvante. L'une des principales est la durée du traitement. La plupart des essais (sauf FinHer et HERA) n'ont étudié que l'administration de TZM durant 52 semaines. L'essai Finher avait montré une diminution de 60% du risque de récidive à 3 ans avec un traitement court (3 injections soit 9 semaines) débuté très précocement. La mise à jour récente à 5 ans de suivi médian pondère ces résultats3 puisque le bénéfice du TZM devient non significatif. De plus, il existe une variation d'efficacité importante en fonction de la chimiothérapie associée : le bénéfice en survie sans récidive n'est retrouvé qu'en cas d'association avec les taxanes mais absent en cas d'association avec la vinorelbine. Le nombre de patientes relativement faible (232 patientes inclues) rend cette étude discutable et l'étude de sous-population difficile. Plusieurs essais sont en cours actuellement afin d'évaluer l'intérêt (médical et économique) d'un traitement adjuvant par

TZM plus court. En France, l'essai PHARE compare une administration de 6 mois et 12 mois de traitement.

De nouvelles cibles et de nouvelles molécules

Le lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs HER1 et HER2. Il s'agit d'une petite molécule venant inhiber la cascade intra-cellulaire des voies de prolifération activées par la surexpression de HER2. Des lignées cellulaires résistantes au TZM ont ainsi montré une sensibilité au lapatinib et une activité clinique a été observée chez des patientes atteintes de tumeurs réfractaires au TZM. En outre, le lapatinib aurait une activité sur les métastases cérébrales contrairement au TZM.. Des données récentes (lors du congrès 2009 du *San Antonio Breast Cancer Symposium*) ont suggéré que l'association TZM + lapatinib serait plus efficace que le lapatinib seul en phase métastatique. Ainsi, l'essai ALTTO évalue l'association lapatinib et TZM en adjuvant comportant quatre bras de traitement: TZM seul, lapatinib seul, TZM + lapatinib et un bras séquentiel TZM 3 mois puis lapatinib (12 mois de traitement au total).

De nombreuses autres molécules ciblant HER2 sont en cours de développement telles que le pertuzumab (anticorps empêchant la dimérisation de HER2), le TZM-DM1 (poison du fuseau conjugué au TZM) ou encore le neratinib/HKI272 (inhibiteur panHER).

Parmi les nombreuses autres thérapeutiques ciblées développées à l'heure actuelle le bevacizumab (BVC), anticorps monoclonal ciblant le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), permet d'inhiber l'angiogenèse tumorale. Cette molécule a déjà prouvé son efficacité en phase métastatique dans les cancers du sein [9]. L'un des enjeux majeurs actuellement est son utilisation en phase adjuvante. Plusieurs essais sont actuellement menés dont l'essai BEATRICE (12 mois de BVC dans les cancers triple négatif) ou l'essai BETH (12 mois de BVC et de TZM dans les cancers HER2+) mais les résultats de l'essai NSABP C-08 (lors du congrès 2009 de l'ASCO) évaluant l'intérêt du BVC en phase adjuvante des cancers du côlon avec FOLFOX6 ont réduit l'engouement pour l'utilisation des antiangiogéniques en phase adjuvante des cancers. Cet essai n'a pas montré de bénéfice à cette utilisation (hormis peut-être au prix d'un traitement prolongé de plus d'un an).

Conclusion

Le traitement médical adjuvant des cancers du sein est multimodal associant l'hormonothérapie, la chimiothérapie et, depuis 2005 les thérapies ciblées avec le TZM. L'utilisation du TZM en phase adjuvante permet une diminution de moitié du risque de récidive mais le recul reste encore insuffisant. Les recherches actuelles se concentrent sur les stratégies d'association de thérapies ciblées (TZM, lapatinib, bevacizumab) et d'optimisation du traitement (durée, séquence). ■

PRESCRIPTION DU TRASTUZUMAB :

- **Posologie :** 8 mg/kg lors de la première cure puis 6 mg/kg lors des cures suivantes (à 4mg/kg puis 2 mg/kg pour un schéma hebdomadaire).
- **Conditions d'administration :** la première cure peut être réalisée en hôpital de jour avec une prémédication par Polaramine et corticoïdes. La perfusion sera administrée sur 90 minutes lors de la première cure puis sur 30 minutes les cures suivantes
- **Surveillance :**
Il est habituellement proposé un suivi cardiaque échographique tous les 3 mois. Le traitement sera remis en question en cas de diminution de la FEVG de 10% ou sous le seuil de 55%. Il pourra néanmoins être poursuivi en cas de nécessité sous la surveillance étroite d'un cardiologue.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1- *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;365: 1687-717.*
2- *De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 2008;26: 44-53.*
3- *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: 5685-92.*
4- *Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol. 2009 ; 27: 6129-34.*
5- *Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2007 ; 369: 29-36.*
6- *Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC – T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2006; General Session 2: abstract 52.*
7- *Perez E, Romond E, Suman V, et coll. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No.18S (June 20 Supplement), 2007:512.*
8- *Popat S, Smith IE. Therapy Insight: anthracyclines and trastuzumab--the optimal management of cardiotoxic side effects. Nat Clin Pract Oncol. 2008; 5: 324-35.*
9- *Miller K, Wang M, Gralow J, et coll. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007 27; 357: 2666-76.*

AROMASINE®
exemestane

SEUL inhibiteur stéroïdien de l'aromatase

Elles veulent vivre leur vie de femme

DENOMINATION : AROMASINE® 25 mg, comprimé enrobé. **COMPOSITION :** 25 mg d'exemestane. **DONNÉES CLINIQUES :** • **Indications thérapeutiques :** Aromasine est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène. Aromasine est indiqué dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes. • **Posologie et mode d'administration :** *Adultes et personnes âgées :* Dose recommandée : 25 mg par jour de préférence après un repas. Maintien du traitement jusqu'à apparition des signes de progression de la tumeur. *Cancer du sein, stade précoce :* Maintien du traitement par Aromasine jusqu'à 5 ans d'hormonothérapie séquentielle (tamoxifène suivi d'Aromasine). Arrêt du traitement si rechute de la tumeur. *Cancer du sein, stade avancé :* Maintien du traitement par Aromasine jusqu'à apparition des signes de progression de la tumeur. *Insuffisance hépatique ou rénale :* aucun ajustement posologique. *Enfants :* non recommandé. • **Contre-indications :** Aromasine est contre-indiqué chez les patientes présentant une hypersensibilité connue au principe actif ou aux excipients, chez la femme en pré-ménopause et chez la femme enceinte ou qui allaite. • **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** Ne pas administrer chez la femme en pré-ménopause (confirmer si nécessaire la ménopause par dosages de LH, FSH et estradiol). Administrer avec précautions en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Contient du saccharose : ne pas administrer en cas de maladies héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption glucose/galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase. Contient du parahydroxybenzoate de méthyle : possibilité de réactions allergiques (retardées). Aromasine étant un puissant inhibiteur de la synthèse oestrogénique, possibilité de diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Impact non démontré sur le risque de fracture à long terme. En début de traitement adjuvant par Aromasine, évaluer la DMO par ostéo-densitométrie chez les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose. Malgré l'absence de données sur les effets d'un traitement sur la DMO induite par Aromasine, mettre en place un traitement de l'ostéoporose si besoin. Les patientes traitées par Aromasine devront être surveillées étroitement. • **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** *In vitro*, métabolisation par le CYP3A4 et les aldocétoréductases. Pas d'inhibition des principales isoenzymes du CYP. Inhibiteur du CYP3A4 (kétoconazole) : aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'exemestane en clinique. Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, anticonvulsivants comme phénytoïne, carbamazépine, préparations à base de millepertuis) : possible réduction de l'efficacité d'Aromasine. Médicaments à marge thérapeutique étroite et métabolisés par le CYP3A4 : précaution. Autres médicaments anticancéreux : pas d'expérience clinique d'une utilisation concomitante. Médicaments contenant des estrogènes : pas de co-administration car risque d'annulation de l'action pharmacologique. • **Grossesse et allaitement :** Contre-indiqué. • **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Avertir les patientes du risque d'altération des capacités physiques et/ou mentales nécessaires pour conduire des voitures ou utiliser des machines si apparition d'assoupissement, somnolence, asthénie, vertiges. • **Effets indésirables :** Effets indésirables généralement légers à modérés. *Patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce et recevant un traitement adjuvant par Aromasine après un traitement adjuvant initial par tamoxifène :* taux d'arrêt du traitement pour effets indésirables dans les études cliniques : 6,3 % ; effets indésirables les plus fréquemment rapportés : bouffées de chaleur (22 %), arthralgies (17 %) et fatigue (17 %). *Patientes atteintes de cancer du sein à un stade avancé et recevant la dose standard de 25 mg :* taux d'arrêt du traitement pour effets indésirables dans les études cliniques : 2,8 % ; effets indésirables les plus fréquemment rapportés : bouffées de chaleur (14 %) et nausées (12 %). La plupart des effets indésirables peut être attribuée aux conséquences pharmacologiques normales de la carence en estrogènes (bouffées de chaleur, par exemple). Les effets indésirables rapportés sont listés ci-dessous par fréquence. Leur fréquence est définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à ≤ 1/100), rares (> 1/10000 à ≤ 1/1000) - Très fréquents : insomnie, céphalées, bouffées de chaleur, nausées, augmentation de la sudation, douleurs articulaires et musculosquelettiques (arthralgies et, moins fréquemment, douleurs au niveau des membres, ostéoarthrite, douleurs dorsales, arthrite, myalgie et raideurs articulaires), fatigue. - Fréquents : anorexie, dépression, sensations vertigineuses, syndrome du canal carpien, douleurs abdominales, vomissements, constipation, dyspepsie, diarrhée, éruption cutanée transitoire, alopécie, douleurs, œdème périphérique. - Peu fréquents : somnolence, asthénie. Affections hématologiques et du système lymphatique : *Patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé :* cas de thrombocytopénies et de leucopénies rarement rapportées. Diminution occasionnelle des lymphocytes chez approximativement 20 % des patientes recevant Aromasine, en particulier chez celles présentant déjà une lymphocytopénie. Pas de modification significative au cours du temps des valeurs moyennes des lymphocytes et aucune augmentation des infections virales n'a été observée. *Patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce :* ces effets n'ont pas été observés. Affections hépatobiliaires : Très fréquent : légère élévation des phosphatases alcalines (pouvant être due à une accélération du renouvellement osseux). Fréquents : légère élévation de la bilirubine (dans la plupart des cas, non associée à une élévation des enzymes hépatiques). La fréquence des événements indésirables et affections prédéfinis dans l'étude sur le cancer du sein à un stade précoce (IES), quelle que soit la causalité, rapportés chez des patientes sous traitement et jusqu'à 30 jours après l'arrêt de celui-ci est listée ci-après. Nombre d'évènements indésirables et affections respectivement par traitement par exemestane (n=2252) ou par tamoxifène (n=2279) : Bouffées de chaleur : 488 (21,7%) - 456 (20,0%) – Fatigue : 372 (16,5%) - 345 (15,1%) – Céphalées : 303 (13,5%) - 255 (11,2%) – Insomnie : 279 (12,4%) - 199 (8,7%) – Augmentation de la sudation : 270 (12,0%) - 242 (10,6%) – Sensations vertigineuses : 225 (10,0%) - 197 (8,6%) – Nausées : 199 (8,8%) - 205 (9,0%) – Ostéoporose : 116 (5,2%) - 65 (2,9%) – Hémorragie vaginale : 87 (3,9%) - 109 (4,8%) – Affections gynécologiques : 81 (3,6%) - 154 (6,8%) – Autre cancer primitif : 56 (2,5%) - 84 (3,7%) – Vomissements : 51 (2,3%) - 52 (2,3%) – Troubles de la vision : 44 (2,0%) - 48 (2,1%) – Affection cardiovasculaire : 21 (0,9%) - 39 (1,7%) – Fracture ostéoporotique : 17 (0,8%) - 13 (0,6%) – Complications thromboemboliques : 15 (0,7%) - 40 (1,8%) – Infarctus du myocarde : 14 (0,6%) - 4 (0,2%). **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** • **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmaco-thérapeutique : Inhibiteur stéroïdien de l'aromatase. Agent antinéoplasique. Code ATC : L02BG06. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** A.M.M. 352 796-6 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC). **PRIX :** 144,15 €. CTJ : 4,81 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I.** Remb. Séc. Soc. 100 %. Collect. EXPLOITANT : PFIZER - 23-25, Avenue du Dr. Lannelongue - 75014 Paris. Tél. (Information Médicale) : 01.58.07.34.40 .® : marque déposée. **Date de révision d'AMM :** 13 décembre 2005. **Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.** Version n°001-03/08.

ASI2226 - 01/2009 - © Pfizer. Tous droits réservés - SAS 2009 au capital de 38 200 euros - RCS PARIS 433 663 550 - Locataire gérant de Pfizer Holding France

Pfizer Oncologie

Les facteurs pronostiques des cancers en situation palliative

SABINE VOISIN-SALTIEL

Equipe Mobile d'Accompagnement et de Soins Palliatifs
Institut Gustave Roussy, Villejuif

Le désir d'être informé sur l'estimation de la durée de survie des patients cancéreux en phase palliative est commun aux patients et leur famille (préparer l'avenir, exprimer leurs souhaits concernant les modalités et le lieu de soins, ...), et aux soignants (prendre toute décision thérapeutique conjointement avec les patients, éviter les prescriptions déraisonnables, définir le lieu de prise en charge,...)
La présente revue de la littérature révèle que plusieurs modes d'approche ont été utilisés pour tenter de répondre à cette demande.

> **L'estimation clinique de la survie** fait appel à l' «expertise » du clinicien. Apparemment simple à déterminer, elle n'est pas sans défauts : discordance entre la survie estimée et la survie réelle, l'erreur se faisant habituellement dans le sens « optimiste » [1,2] ; d'autre part, l'utilisation de cette estimation ne répond pas aux objectifs définis : les cliniciens ne communiquent souvent pas leur estimation, ou communiquent une estimation différente, avec un pronostic communiqué supérieur au pronostic estimé dans une forte proportion de cas ; l'attitude du clinicien dépend de plusieurs facteurs tels que son expérience, l'âge du patient, la durée de sa relation avec le patient [3].
De multiples publications ont fait état de **facteurs cliniques et biologiques associés à un mauvais pronostic** des cancers [4,5]. Si l'identification de ces facteurs ne répond pas à la question de la *durée de survie*, nous verrons qu'elle peut être utile.
Parmi les variables cliniques les plus fréquemment associées à une baisse de la survie, on trouve surtout l'anorexie, la dysphagie, la xérostomie, la dyspnée, le delirium [4], l'index de Karnofsky et le PPS (Palliative Performance Scale), mais aussi le nombre de sites métastatiques, les douleurs, la perte rapide de poids, la tachycardie, la fièvre, l'asthénie, les œdèmes, l'ascite.
Parmi les variables biologiques [5] l'hyperleucocytose, la lymphopénie, l'hypoalbuminémie, l'élévation de la CRP, l'indice PINI, plus que l'anémie, l'hypercalcémie, l'hyponatrémie, l'élévation de la LDH.

> **L'élaboration de scores** a fait appel au regroupement et au traitement statistique de nombre de ces données, dans le but d'obtenir plus de précision concernant la relation entre la valeur du score et la probabilité de survie à x semaines.
Pour mémoire, citons le score pronostique de Chuang qui évalue la survie à 2 semaines, durée très insuffisante et le Terminal Prognostic Score, de Yun, évalué chez 91 patients, qui n'a pas été validé. Enfin, le score proposé par Bruera a porté sur seulement 47 patients et 3 variables.
Evitant les écueils de ces études, 2 scores méritent d'être retenus : le Palliative Prognostic score (PaP), et le Palliative Prognostic Index (PPI).

> **Le Palliative Prognostic score** (PaP) a été évalué chez 519 patients porteurs de tumeurs solides avancées [6]. Après recensement de la présence et de la gravité de nombreuses variables cliniques et biologiques, 6 d'entre elles sont retenues après analyse de régression multiple : la prédiction clinique de la survie, l'index de Karnofsky, l'anorexie, la dyspnée, la leucocytose et le pourcentage de lymphocytes.
A été ainsi déterminé un score allant de 0 à 17.5, permettant de regrouper les patients en 3 groupes pronostiques, estimant la probabilité de survie à 30 jours. ***(Tableau 1)***
Ce score a été ultérieurement validé par d'autres études, dont une étude italienne portant sur 415 patients admis dans un programme de soins palliatifs [7], et une étude australienne portant sur 100 malades admis en USP [8].
Ce score n'est néanmoins pas exempt de critiques : par exemple le caractère subjectif de l'estimation de la survie par

Dyspnée	
Absente	0
Présente	1
Anorexie	
Absente	0
Présente	1.5
Index de Karnofsky	
≥ 50	0
10-40	2.5
Prédiction clinique de la survie (semaines)	
>12	0
11-12	2
7-10	2.5
5-6	4.5
3-4	6
1-2	8.5
Leucocytose cellules/mm^3	
4800 - 8500	0
8501 - 11000	0.5
> 11 000	1.5
Lymphocytes (%)	
20 % - 40 %	0
12 % - 19.9 %.	1
0 % - 11.9 %	2.5

Tableau 1 : Palliative prognostic score (PaP)
Interprétation : Probabilité de survie à 30 jours
Groupe A (Score total = 0 - 5.5) : > 70 %
Groupe B (Score total = 5.6 – 11) : 30 - 70 %
Groupe C (Score total = 11.1 – 17.5) : < 30 %

Palliative Performance Scale (IK modifié)	
10 – 20	4
30 – 50	2.5
≥ 60	0
Ingesta	
Sévèrement réduits	2.5
Modérément réduits	1.0
Normaux	0
Œdèmes	
Présents	1.0
Absents	0.0
Dyspnée au repos	
Présente	3.5
Absente	0.0
Delirium	
Présent	4.0
Absent	0.0

Tableau 2 : Palliative Prognostic Index (PPI)
Pour un score > 4, une survie à 6 semaines est prédite avec une Sensibilité de 80 % une Spécificité de 77 %
Pour un score > 6, une survie à 3 semaines est prédite avec une Sensibilité de 80 % une Spécificité de 85 %

le clinicien et le poids donné à cette estimation (score de 0 à 8.5 sur un score maximal de 17.5). Par ailleurs, des variables telles que la présence de delirium ou la CRP, n'ont pas été prises en compte, or une étude de Caraceni, portant sur le delirium, conclut que la combinaison du PaP et de la présence de delirium permet de prédire correctement la durée de survie à 30 jours dans plus de 70 % des cas [9]. Enfin, le seuil de 30 jours reste insuffisant.

> Le Palliative Prognostic Index (PPI),[10] a été déterminé après recueil de données sur le Performance status et 21 symptômes chez 150 patients admis en USP. Ont été retenus quantité d'ingesta, œdèmes, dyspnée au repos, delirium et Performance Status, déterminé à partir du Palliative Performance Scale [11] (échelle dérivée de l'index de Karnofsky, prenant en compte la mobilité du patient, son activité, l'intensité de la maladie, l'autonomie pour les soins personnels, l'alimentation et le niveau de conscience). Le score, variant de 0 à 15 a permis de définir 3 groupes :

- groupe A : PPI ≤ 2,
- groupe B : 2 <PPI ≤ 4
- groupe C : PPI > 4..

Pour un PPI > 6, la survie à 3 semaines était prédite avec une Sensibilité de 80 % et une Spécificité de 85 %. Pour un PPI > 4, la survie à 6 semaines était prédite avec une Sensibilité de 80 % et une Spécificité de 77 % ***(Tableau 2)***
Stone [12] obtient des résultats similaires chez 194 patients, pris en charge en service hospitalier, en USP ou au domicile, chez qui était évalué le PPI par des médecins généralistes, des oncologues ou des palliatologues.
On peut reprocher au PPI le fait qu'intervient une appréciation clinique, qui semble plus adaptée à la prédiction d'une survie de 3 semaines, et moins utile en cas de meilleur pronostic.
Utilisant aussi le PPS, une étude espagnole [13], portant sur 98 patients en phase terminale (survie médiane : 32 jours), suivis chaque semaine au domicile par une équipe de soins de support (250 évaluations) a montré que 3 variables étaient indépendamment corrélées à la durée de survie : Palliative Performance Scale < 50, Fréquence cardiaque > 100 et fréquence respiratoire > 24. La durée de survie était indépendante de l'âge, du sexe, de l'existence de métastases et de leur localisation.
Enfin, plus récemment a été déterminé, par Barbot et coll., [14] à partir de la combinaison de 4 facteurs : Index de Karnofsky, nombre de sites métastatiques, taux d'albuminémie et taux de LDH, un score permettant de définir 3 profils pronostiques : profil de survie inférieure à 2 mois, profil de survie de plusieurs mois, et profil intermédiaire. Ce score, qui semble intéressant demande néanmoins à être validé.

Il faut toutefois garder en mémoire le fait qu'il n'existe pas de consensus pour déterminer quels patients considérer comme étant en « phase palliative », que d'autre part la population des patients est hétérogène quant au siège et au type de la tumeur, au stade de la maladie, au lieu de prise en charge ,à l'âge, à la co-morbidité. A l'inverse, les résultats observés dans une population trop homogène ne pourraient être généralisés à l'ensemble des patients.

Il faut souligner le fait qu'aucune étude d'impact n'a été publiée, concernant l'éventuel rôle de la prédiction de la survie sur l'amélioration de la prise en charge des patients cancéreux en phase avancée.

Trois scores semblent intéressants, mais mériteraient d'être affinés : le PaP, le PPI et enfin le score de Barbot et coll, sous réserve de validation.

Rappel de quelques principes éthiques pour l'utilisation pratique de ces scores

Le patient a le droit à être informé, à participer à la prise de décision.

L'utilisation des outils pronostiques ne doit pas imposer une charge pour le patient : examens pénibles, perte de temps.

La communication du pronostic doit s'inscrire dans une approche détaillée, individualisée, tenant compte des souhaits du patient, de sa trajectoire individuelle et de son histoire personnelle

On souhaite, au terme de ces études, la réalisation de travaux prospectifs impliquant d'autres facteurs, comparant les différents index, portant sur une survie supérieure à seulement quelques semaines, et enfin portant sur l'impact de la connaissance du pronostic dans l'amélioration des stratégies de prise en charge des patients

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Parkes CM. Accuracy of predictions of survival in later stages of cancer. Br Med J 1972 ;2 :29-31
2. Christakis NA., Lamont EB. Extent and determinants of error in doctor's prognoses in terminally ill patients : prospective cohort study Br Med J 2000 :320 :469-472
3. Lamont EB, Christakis NA, Prognostic disclosure to patients with cancer near the end of life. Ann Intern Med 2001 : 134 : 1096-1105
4. Vigano A , Bruera E, Jahangri GS et coll. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. Arch Intern Med 2000; 160: 861-868
5. Maltoni M, Pirovano M, Nanni O et coll. Biological indices predictive of survival in 519 italian terminally ill cancer patients. Italian multicenter study group of palliative care. J Pain Symptom Manage 1997 : 13 : 1-9
6. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O et coll.A new palliative prognostic score : a first step for the staging of terminally ill cancer patients. J Pain Symptom Manage 1999 ; 17 : 231-239
7. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M et coll. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian multicenter study group of palliative care. J Pain Symptom Manage 1999 ; 17 : 240-247
8. Glare P, Virik K. Independant prospective validation of the PaP score in tereminally ill patients referred to a hospital-based palliative consultation service. J Pain Symptom Manage 2001 ; 22 : 891-898
9. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M et coll. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Cancer 2000 ; 89 : 1145-1149
10. Morita T, Tsunoda J, Inoue S et coll. The Palliative Prognostic Index : a scoring system for survival prediction in terminally ill cancer patients. Support Care Cancer 1999 ; 7 :128-133
11. Le PPS : version française : http://www.victoriahospice.org/files/attachments/PPSfrancaisREVISEDAug08.pdf
12. Stone CA, Tiernan E, Dooley BA. Prospective validation of the Palliative Prognostic Index in patients with cancer. J Pain Symptom Manage 2008 ; 35 :617-622
13. De Miguel Sanchez C, Garrido Elustondo S, Estirado A et coll. Palliative performance status, heart rate and respiratory rate as predictive factors of survival time in terminally ill cancer patients . J Pain Symptom Manage 2006 ; 31 : 485-492
14. Barbot A-C, Mussault P, Ingrand P et coll. Assessing 2-months clinical prognosis in hospitalized patients with advanced solid tumors J Clin Oncol 2008 ; 26 : 2538-2542

VECTIBIX® panitumumab – 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion. COMPOSITION* : Flacon. **INDICATIONS :** VECTIBIX est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION*** : La dose recommandée de VECTIBIX est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse (IV). Populations particulières*. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire (voir rubrique MISES EN GARDE/ PRECAUTIONS D'EMPLOI). **MISES EN GARDE/PRECAUTIONS D'EMPLOI*.** Réactions dermatologiques*.Complications pulmonaires*. Troubles électrolytiques*. Réactions liées à la perfusion*. Autres réactions d'hypersensibilité*. VECTIBIX avec le protocole IFL*. Insuffisance rénale aiguë*. **INTERACTIONS*. GROSSESSE/ALLAITEMENT*.** CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES*. **EFFETS INDESIRABLES*** : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions cutanées, observées chez environ 90 % des patients. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients atteints de cancer métastatique colorectal et traités par panitumumab en monothérapie : très fréquents (≥ 1/10) : rash, dermatite acnéiforme, érythème, exfoliation de la peau, prurit, sécheresse cutanée, fissures cutanées, paronychie, diarrhées, fatigue ; fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) : réactions à la perfusion (pyrexie, frisson), hypomagnésémie, hypocalcémie, hypokaliémie, déshydratation, nausées, vomissements, toux, dyspnée, céphalées, conjonctivite, croissance des cils, larmoiement, hyperhémie oculaire, sécheresse oculaire, prurit oculaire, stomatite, inflammation muqueuse, onycholyse, hypertrichose, alopécie, sécheresse nasale, sécheresse buccale, embolie pulmonaire. **SURDOSAGE :** Les essais cliniques ont évalué des doses allant jusqu'à 9 mg/kg. Des cas de surdosage ont été rapportés à des doses allant jusqu'à environ deux fois la dose thérapeutique recommandée. Les effets indésirables observés ont été une toxicité cutanée, des diarrhées, une déshydratation, une fatigue ; ils ont été cohérents avec le profil de tolérance de la dose recommandée. **PHARMACODYNAMIE*** : Agents antinéoplasiques. Mécanisme d'action* : Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant entièrement humain se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. Différents stimuli, incluant celui de l'EGFR, activent la protéine K-ras qui stimule alors d'autres protéines intracellulaires entrainant ainsi la prolifération cellulaire, la survie cellulaire et l'angiogénèse. Effets pharmacodynamiques*. Immunogénicité*. Efficacité clinique* : Un essai international, randomisé, contrôlé, a été réalisé chez 463 patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR après échec confirmé des protocoles incluant de l'oxaliplatine et de l'irinotécan. Les patients ont reçu soit VECTIBIX à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les 2 semaines plus des soins palliatifs (SP) (hors chimiothérapie), soit des soins palliatifs seuls. Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Dès progression de la maladie, les patients avec SP seuls étaient éligibles pour passer vers une étude complémentaire et recevoir VECTIBIX à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les 2 semaines. Le critère principal a été la survie sans progression (SSP). Le taux de progression de la maladie ou de mortalité chez les patients traités par VECTIBIX a été réduit de 40 % par rapport aux patients traités par SP [p < 0,0001]. Aucune différence de durée médiane de SSP n'a été observée, plus de 50 % des patients ayant progressé avant la première visite programmée dans les deux groupes de traitement. Les taux de SSP à la 1ère visite programmée (semaine 8) étaient de 45,5 % pour le bras VECTIBIX plus SP et de 24,6 % pour le bras SP seuls. Aucune différence de la survie globale n'a été observée. Ceci peut être lié à l'administration de panitumumab après progression de la maladie des patients initialement randomisés dans le bras SP. 9,5 % des patients recevant VECTIBIX plus SP, et 0 % [IC 95 % : 0,0 ; 1,6] des patients recevant SP seuls ont présenté une réponse objective confirmée (réponse partielle), avec une maladie stationnaire chez respectivement 26 % et 10 % des patients. Parmi les 176 patients traités par VECTIBIX suite à la progression de la maladie sous SP seuls, le taux de réponse a été de 11,4 %. La relation entre la mutation KRAS présentée dans le tissu tumoral conservé dans de la paraffine et le résultat clinique a été évaluée lors d'une analyse rétrospective. Cette analyse a été faite à partir d'échantillons de tumeur obtenus lors de la première résection de cancer colorectal. 184 patients des 427 évaluables pour le statut KRAS présentaient des mutations. Le risque relatif de la SSP a été de 0,49 en faveur du panitumumab dans le groupe KRAS non muté et de 1,070 dans le groupe KRAS muté. La différence de SSP médiane dans le groupe KRAS non muté a été de 8 semaines. Le taux de SSP à la première visite programmée (semaine 8) dans le groupe KRAS non muté a été de 59,7 % pour le bras VECTIBIX plus SP et de 21,0 % pour le bras SP seul, soit une différence de 38,7 %. La différence de SSP médiane dans le groupe KRAS muté a été de 0 semaine. Aucune différence de la survie globale n'a été observée entre les deux groupes. Dans le groupe KRAS non muté, le taux de réponse a été de 17 % dans le bras panitumumab et de 0 % dans le bras SP. Dans le groupe KRAS muté, aucune réponse n'a été observée dans aucun des deux bras de traitement. Les taux de stabilisation de la maladie du groupe KRAS non muté ont été de 34 % dans le bras panitumumab et de 12 % dans le bras SP. Le taux de réponse des patients qui, après progression dans le bras SP seuls, étaient passés au panitumumab a été de 22 % dans le groupe KRAS non muté et de 0 % dans le groupe muté. **PHARMACOCINETIQUE*. SECURITE PRECLINIQUE*. INCOMPATIBILITES :** Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux cités en rubrique **MODALITES MANIPULATION/ELIMINATION. CONDITIONS DE CONSERVATION :** 3 ans. VECTIBIX ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, et ne doivent pas dépasser 24 heures entre +2°C et +8°C. A conserver au réfrigérateur (+2°C et +8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. **MODALITES MANIPULATION/ELIMINATION*. PRESCRIPTION/DELIVRANCE/PRISE EN CHARGE :** Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agréé collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. Représentant local : Amgen S.A.S., 62, bd Victor Hugo, 92523 Neuilly-sur-Seine Cedex. Tél : 01 40 88 27 00. PRESENTATION ET NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : VECTIBIX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – Flacon à usage unique (en verre de Type I, avec bouchon élastomère, fermeture en aluminium et capuchon en plastique flip-off) contenant 100 mg de panitumumab dans 5 ml. EU/1/07/423/001 – Boîte de 1 flacon : CIP 571 818-5 ou contenant 400 mg de panitumumab dans 20 ml. EU/1/07/423/003 – Boîte de 1 flacon : CIP 571 821-6. DATE DE PREMIERE AUTORISATION : 3 décembre 2007. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 07 avril 2009. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.VECT MLC091001.

*Pour une information complète, consulter le dictionnaire VIDAL.

AMGEN Oncologie

Vectibix® (panitumumab) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène ***KRAS* non muté** (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

1er Anticorps monoclonal anti-EGFR **100 % humain** indiqué chez les patients ***KRAS* non muté**

Vectibix®
(panitumumab)

L'efficacité d'un traitement

100 % humain

Pour toute information complémentaire, appelez le :

N° Vert 0 800 737 333

Appel Gratuit

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Cela signifie que des données complémentaires sur ce médicament sont attendues, en particulier des données confirmant l'effet chez les patients présentant une tumeur KRAS non mutée, qui repose actuellement sur une analyse rétrospective[1].

(1) *Résumé des Caractéristiques du Produit*

P-O-VE 09 0514 - novembre 2009

Biopsie cutanée

NATHALIE FRANCK

Service de dermatovénérologie de l'hôpital Cochin-Tarnier

La biopsie d'une lésion cutanée est un geste simple, dont les complications graves sont exceptionnelles. En dehors de protocole de recherche, son but est évidemment diagnostique.

Afin que cet examen soit le plus informatif possible, il est indispensable de s'interroger sur les informations attendues, sur la nécessité ou non de réaliser des recherches particulières : ceci détermine le site et la technique du prélèvement cutané lui-même, l'utilisation de milieux spécifiques et/ou de prélèvements frais ou congelés ainsi que les techniques (colorations, immunohistochimie, immunomarquage) ultérieurement réalisées sur ce prélèvement.

La collaboration entre clinicien et anatomopathologiste est indispensable et commence par la nécessaire description et communication des données cliniques à l'histopathologiste.

Enfin, une fois, le compte rendu histologique en mains, la corrélation anatomoclinique est fondamentale afin d'interpréter les résultats histologiques et de vérifier leur pertinence en fonction de la clinique : en effet, un même aspect histologique peut correspondre à des entités dermatologiques cliniques différentes en particulier dans le cadre de la pathologie inflammatoire (un aspect lichenoïde histologique peutcorrespondre cliniquement à un lichen plan, un lupus, une toxidermie, ou à une kératose lichénoïde bénigne), mais également dans le cadre de la pathologie tumorale (la papulose bowenoïde et la maladie de Bowen ont un aspect histologique identique). De plus, dans le cas de lésions tumorales étendues le prélèvement biopsique ne permet parfois pas d'affirmer le diagnostic.

Quelles questions doivent être posées au patient avant la réalisation d'une biopsie cutanée ?:

- les antécédents allergiques doivent être recueillis en particulier à l'iode, aux antiseptiques, aux produits anesthésiques, aux excipients et aux pansements ;
- la prise d'anticoagulants et/ou d'antiagrégants plaquettaires doit être précisée. L'arrêt de ceux-ci n'est plus requis pour effectuer une biopsie cutanée mais l'hémostase per opératoire et la surveillance devront être attentives.

Quelles explications doivent être données au patient ? :

Des explications doivent être communiquées au patient sur l'indication et le déroulement du geste en insistant sur son innocuité et en l'informant des rares complications.

Matériel et Techniques

Antiseptiques

La lésion doit être désinfectée largement et abondamment avec un produit non fluorescent (chlorhéxidine par exemple).

Anesthésie locale

> Le site à prélever sera anesthésié par une injection intradermique profonde d'une solution à 1 ou 2% de lidocaïne en vérifiant, après aspirations répétées, que l'injection soit réalisée strictement en dehors des vaisseaux.

L'adjonction d'un vasoconstricteur (par exemple adrénaline à 1/100000) diminue le saignement, augmente la durée de l'anesthésie mais est formellement contre-indiquée dans les régions à vascularisation terminale (doigts, orteils, nez, verge).

Les contre-indications sont exceptionnelles en dehors des hypersensibilités aux anesthésiques locaux à liaison amide, aux sulfites et au parabènes. En cas d'hypersensibilité à la lidocaïne l'utilisation de la bupivacaïne est une alternative.

Les effets secondaires sont rares : hypersensibilité, anaphylaxie, bronchospasme, eczéma de contact, urticaire.

Avant de réaliser le prélèvement biopsique lui-même, il faut vérifier que l'anesthésie a été efficace (en général au bout de 3 minutes) et si ce n'est pas le cas, la compléter par injection supplémentaire d'anesthésique.

> L'utilisation d'anesthésique de contact à base de lidocaïne et prilocaïne (EMLA*), avant l'anesthésie locale proprement dite, a pour but d'atténuer voire d'éliminer la douleur induite par l'injection et la pénétration du produit anesthésique au niveau de zones particulièrement sensibles (muqueuses par exemple).

Figure 1

Figure 2

Figure 3

Ce produit se présente sous forme de crème à appliquer, sans faire pénétrer, en couche épaisse, sous un occlusif adhésif 1heure à 1h30 avant le geste sur la peau, 10 à 20 minutes avant le geste sur les muqueuses. Il doit, bien sûr, être soigneusement retiré avec une compresse à la fin du délai d'application.

Les contre-indications sont la méthémoglobinémie congénitale, les porphyries, l'hypersensibilité aux anesthésiques locaux du groupe à liaison amide ou à tout autre composant de la crème.

Les effets secondaires sont les suivants : méthémoglobinémie particulièrement chez l'enfant de moins de 3 mois ou en cas de surdosage, réactions locales bénignes et réversibles (érythème, pâleur, sensation de brûlures, prurit, œdème), eczéma de contact, réaction allergique et choc anaphylactique sont exceptionnels.

Techniques de biopsie cutanée

> Biopsie en fuseau au bistouri

• Le trait d'excision doit dessiner une ellipse dont le grand axe suit les lignes de tension maximale de la peau afin d'obtenir un bon résultat cosmétique. La plaie doit être suturée après hémostase.

• La biopsie au bistouri fournissant une plus grande quantité de matériel à étudier est à privilégier.

• Elle est indispensable en cas de lésions localisées dans l'hypoderme afin de prendre l'intégralité de la hauteur de l'hypoderme ce qui est difficilement réalisable lors des biopsies à l'emporte pièce.

• La biopsie exérèse au bistouri est également préférable en cas de lésion localisée de petite taille (de type naevus par exemple sur laquelle se pose la question d'un naevus atypique ou d'un mélanome malin.)

• Parfois cette biopsie en fuseau et/ou la biopsie exérèse ne sont pas réalisables, essentiellement en raison de la localisation de la lésion (visage, extrémités, régions génitales) et/ou de son étendue et la biopsie à l'emporte pièce est une alternative satisfaisante.

> Biopsie à l'emporte pièce

• Le trépan ou « punch » est un instrument comportant une lame cylindrique (de 3 à 6 mm de diamètre) coupante que l'on enfonce dans la peau tendue entre 2 doigts en exerçant un mouvement de rotation. Le fond du cylindre est ensuite sectionné aux ciseaux. En général une hémostase n'est pas nécessaire et la suture non obligatoire.

Figure 4

• Elle est indiquée lorsque en raison de la localisation (visage, extrémités, régions génitales) et/ou l'étendue de la lésion une biopsie en fuseau et/ou d'une biopsie exérèse n'est pas réalisable.

• Dans certaines circonstances la biopsie à l'emporte pièce est suffisante indépendamment de la localisation et de l'étendue de la lésion : lésion manifestement superficielle sans atteinte hypodermique, lésion inflammatoire (en dehors des hypodermites), prélèvement cutané pour réalisation d'étude de biologie moléculaire, d'immunofluorescence.

> La biopsie extemporanée

• Elle est peu utilisée en dermatologie.

• Après son prélèvement la lésion est immédiatement congelée à la neige carbonique et débitée en coupes de

4 à 6 microns au cryostat. Les coupes sont colorées en quelques minutes avec une solution modifiée d'hématoxylline-éosine.

• Les indications en dermatologie sont essentiellement la distinction entre nécrolyse épidermique toxique et Lyell staphylococcique d'une part et l'évaluation au cours d'une intervention de l'extension d'une tumeur d'autre part.

Quelle que soit la technique utilisée, il est nécessaire de ne pas abîmer le prélèvement avec les pinces, ceci pouvant rendre l'examen histologique ininterprétable.

Suture

> Celle-ci n'est pas obligatoire après une biopsie à l'emporte pièce et n'est parfois pas réalisable lorsque la biopsie se situe au sein d'une lésion tumorale, ulcérée et/ou bourgeonnante.

> Le diamètre du fil à utiliser dépend de la localisation de la lésion :

- visage : 5 ou 6.0
- dos : 3 ou 4.0
- corps : 4.0

> L'ablation des fils est à réaliser entre 6 à 7 jours sur le visage, 15 jours sur les zones de tension (cuir chevelu et dos) et 10 jours ailleurs.

Milieux de fixation

• Le milieu actuellement utilisé pour la réalisation d'un examen anatomopathologique standard est le formol ou le formol acétique. En raison de la difficulté de réalisation des techniques d'immunohistochimie et d'immunomarquage sur les tissus fixés dans le bouin, celui-ci n'est plus utilisé.

• Le milieu de fixation en vue d'un examen en microscopie électronique est le glutaraldéhyde.

• Un prélèvement frais, non fixé, est parfois nécessaire en vue d'une congélation pour réaliser des études d'immunofluorescence, de biologie moléculaire.

Déroulement et étapes de la réalisation d'une biopsie cutanée

Choix du site à biopsier

• Ce choix est, bien entendu, différent selon qu'il s'agit d'une pathologie inflammatoire ou tumorale.

• Classiquement, dans la pathologie inflammatoire le choix se portera sur une lésion récente, infiltrée, non modifiée par les traitements locaux ou une surinfection.

• En ce qui concerne la pathologie tumorale, si la lésion est de petite taille et de localisation facile une biopsie exérèse d'emblée peut être réalisée permettant l'analyse de l'intégralité de la lésion. Si la lésion est de localisation difficile ou étendue la biopsie à l'emporte pièce est alors une alternative ainsi que la réalisation d'une « cartographie » qui consiste à réaliser plusieurs prélèvements à l'emporte pièce en différentes zones de la lésion.

Préparation du matériel

> Antiseptique, champ opératoire et gants stériles

> anesthésique +/- anesthésique de contact

> punch ou bistouri, fil, aiguille et porte aiguille, pince, ciseaux

> compresse, pansements

> pot à biopsie avec fixateurs adéquates avec identification du patient et numérotation des pots si plusieurs prélèvements sont réalisés

> bon de biopsie rempli avec des données précises :

- identification du patient
- numérotation, si il ya lieu, correspondant évidemment à celle des pots dans lesquels seront déposés les prélèvements
- contexte, date d'apparition, évolutivité, localisation et description sémiologique précise de chacune des lésions biopsiées
- hypothèses diagnostiques
- coordonnées du clinicien afin de faciliter la communication avec l'anatomopathologiste.

Préparation du patient

- Explications
- Installation dans une position confortable
- Après avoir désinfecté la zone choisie, posé le champ opératoire stérilement, réalisé l'anesthésie locale et vérifié son efficacité, le prélèvement cutané est réalisé au bistouri ou au punch, en prenant garde à ne pas l'endommager avec la pince, puis déposé dans le pot à biopsie qui sera acheminé accompagné du bon d'anatomopathologie précisément rempli au laboratoire.
- Remise d'une prescription d'antiseptiques et d'une prescription d'ablation de fils.
- Prise de rendez-vous pour remise et explication du compte rendu histologique et décision thérapeutique en fonction des résultats.

Figure 5

Figure 6

Complications de la biopsie cutanée

- Elles sont rares : inflammation, infection, eczéma de contact aux anesthésiques, antiseptiques ou pansements, lâchage de suture.
- Celles de l'anesthésie locale (cf).

Cas particulier de la biopsie de l'ongle

Contrairement à la biopsie cutanée réalisable par tous les praticiens, la biopsie de l'ongle, douloureuse et difficile, demande une technique particulière et doit être confiée à des spécialistes .

Exemples en pathologie tumorale de l'importance de la corrélation anatomoclinique

Lésions pigmentées suspectes

Une lésion de petite taille fera l'objet d'une biopsie exérèse.

Une lésion étendue, de grande taille dont l'exérèse n'est pas réalisable d'emblée fera l'objet d'une biopsie à l'emporte pièce ou au fuseau : la zone à biopsier sera la plus infiltrée, la zone récemment modifiée (si il s'agit d'une lésion ancienne), la zone la plus pigmentée. Parfois plusieurs biopsies à l'emporte pièce sont réalisées sur une même lésion.

La corrélation anatomoclinique est importante comme le montre l'exemple de cette lésion plantaire étendue sur 3 cms mal limitée d'ancienneté inconnue car de découverte systématique, cliniquement évocatrice de mélanome dont la biopsie à l'emporte pièce initiale retrouvait un aspect de naevus bénin. Cette réponse incompatible avec le diagnostic clinique a conduit à la réalisation de 4 biopsies à l'emporte pièce sur 4 zones différentes de la lésion (la localisation plantaire antérieure rendait difficile à la fois la réalisation d'un fuseau et la décision d'intervenir largement sans preuve histologique de mélanome malin) confirmant le diagnostic clinique.

LNH cutanés primitifs T et B

Deux biopsies sont à réaliser : une à but diagnostique dans le formol (bistouri ou punch), l'autre (punch) en vue d'étude de biologie moléculaire (détection d'une clonalité) qui ne devra pas être fixée mais congelée rapidement après le geste biopsique.

Là encore la corrélation anatomoclinique est importante : l'analyse histologique d'une biopsie cutanée d'un syndrôme de Sézary peut ne pas aboutir formellement au diagnostic retrouvant un infiltrat de faible abondance fait de cellules peu atypiques tandis que le tableau clinique est évident. La clinique associée à cet aspect peu spécifique permet de poser le diagnostic, aidée par l'existence de cellules de Sezary circulantes et d'un clone T majoritaire identique dans la peau et le sang.

Papulose bowénoïde et maladie de Bowen génitale

L'aspect histologique est le même au cours de la papulose bowenoïde et de la maladie de Bowen, mais l'aspect clinique est très différent et permet de trancher entre ces 2 entités: dans la papulose bowenoïde existent de multiples lésions papuleuses parfois confluantes brunes, rosée ou de couleur peau normale, réalisant des nappes plus ou moins étendues atteignant tout ou une partie des organes génitaux externes tandis que la maladie de Bowen génitale se présentent comme une lésion unique rosée de taille variable. La confrontation anatomoclinique va permettre le diagnostic. Celle-ci a une importance pronostique et thérapeutique, la maladie de Bowen génitale ayant un potentiel de transformation en carcinome épidermoïde et nécessitant une exérèse complète contrairement à la papulose bowénoïde ne présentant pas de potentiel de transformation en carcinome épidermoïde.

Conclusion

La biopsie cutanée est un geste technique simple dont les complications sont rares. Néanmoins comme toute procédure « invasive » elle répond à des indications pertinentes, nécessite le recueil d'informations générales concernant le patient et doit lui être expliquée. Le choix de la zone à biopsier et de la technique dépendent du type de pathologie (inflammatoire, tumorale), de la localisation et de l'étendue des lésions et des informations attendues. La collaboration entre clinicien et anatomopathologiste et la corrélation anatomoclinique sont indispensables à l'interprétation pertinente des informations obtenues. ■

Conflits d'intérêts : aucun

de GIST malignes non résécables et/ou métastatiques : 400 mg/j. CTJ : 83,96 € (1 comp à 400 mg). Les données sont limitées concernant l'effet de l'augmentation des doses de 400 mg à 600 mg ou 800 mg chez des patients en progression lorsqu'ils sont traités à la plus faible dose. CTJ : 83,96 à 126,36 € ou 167,91 € (1 comp à 400 mg à 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg ou à 2 comp à 400 mg). Durée du traitement : dans les études cliniques, le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie. La durée médiane de traitement était de 7 mois (7 jours à 13 mois). L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse n'a pas été étudié. La dose recommandée dans le traitement adjuvant des patients adultes après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) : 400 mg/j. CTJ : 83,96 € (1 comp à 400 mg). La durée de traitement dans les essais cliniques dans cette indication était de 12 mois. Posologie dans le DFSP : 800 mg/j. CTJ : 167,91 € (2 comp à 400 mg). Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables : *Effets indésirables extra-hématologiques :* En cas d'un effet indésirable extra-hématologique sévère, le traitement par Glivec doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris en fonction de la sévérité initiale de l'événement. En cas d'élévation de la bilirubine > 3 x la limite supérieure de la normale (LNS) fournie par le laboratoire d'analyses ou des transaminases > 5 x la LSN, Glivec doit être interrompu jusqu'à un retour de la bilirubine à un taux < 1,5 x la LSN et des transaminases à un taux < 2,5 x la LSN. Le traitement peut alors être repris à dose réduite chez l'adulte, la dose sera diminuée de 400 à 300 mg ou de 600 à 400 mg ou de 800 à 600 mg, et chez l'enfant la dose sera diminuée de 340 à 260 mg/m²/jour. *Effets indésirables hématologiques :* En cas de neutropénie ou thrombopénie sévères, diminuer la dose ou interrompre le traitement selon l'ajustement de posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopénie *conforme aux données reprises dans le texte complet du résumé des caractéristiques de Glivec*. Enfant : Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant de moins de 2 ans. L'utilisation chez l'enfant atteint de LAL Ph+ est limitée et très limitée en cas d'atteinte de SMD/SMP et de DFSP. Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent atteints de GIST et de SHE/LCE. Insuffisance hépatique : L'imatinib est principalement métabolisé par le foie. Les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère, modérée ou importante devraient être traités à la dose minimale recommandée de 400 mg. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée. Insuffisance rénale : L'imatinib n'étant pas excrété par le rein de façon significative, une diminution de la clairance de l'imatinib libre n'est pas attendue chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée la dose initiale recommandée : 400 mg/j. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale sévère et chez les patients dialysés, initier le traitement à la même dose de 400 mg. Toutefois, prudence chez ces patients. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée ou augmentée en l'absence d'efficacité. Patients âgés : pas de différence significative de pharmacocinétique en fonction de l'âge dans les études (20 % des patients de 65 ans et plus), donc aucune recommandation particulière. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** L'utilisation d'imatinib avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 (dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou millepertuis), peut réduire l'exposition systémique à Glivec et augmenter le risque d'échec thérapeutique. Eviter l'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4. Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par Glivec, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine. Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez ces patients. Le métabolisme de Glivec est principalement hépatique, et seulement 13 % de l'excrétion est rénale. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (légère, modérée ou importante) la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées. Il est à noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques qui pourraient entraîner une insuffisance hépatique. Des cas d'altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été observés avec l'imatinib. Lorsque l'imatinib est associé à des chimiothérapies à fortes doses, une augmentation des réactions hépatiques graves a été mise en évidence. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée lorsque l'imatinib est associé à une chimiothérapie connue comme pouvant être associée à une altération de la fonction hépatique. Des cas de rétention hydrique sévère ont été décrits chez environ 2,5 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiqués traités (surtout chez les patients âgés ainsi que chez ceux ayant des antécédents cardiaques), donc peser régulièrement les patients. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire, de l'instauration d'un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques. Les patients présentant des pathologies cardiaques ou des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque devront être étroitement surveillés, et tout patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque doit faire l'objet d'une évaluation et être traité. Chez des patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (HES) associé à une atteinte cardiaque, des cas isolés de choc cardiogénique et d'altération de la fonction ventriculaire gauche ont été rapportés lors de l'instauration d'un traitement par Glivec. Cette situation s'est montrée réversible après l'administration d'une corticothérapie systémique, des mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire de l'imatinib. Une évaluation du rapport bénéfices/risques du traitement par l'imatinib devra être envisagé chez les patients attteints de SHE/LCE avant l'instauration du traitement. Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR pourront être associés à des taux élevés d'éosinophiles. La prise en charge par un cardiologue, la réalisation d'un échocardiogramme et le dosage sérique de la troponine devront donc être envisagés chez les patients atteints de SHE/LCE et chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des taux élevés d'éosinophiles, avant l'administration de l'imatinib. Si l'un de ces examens est anormal, le suivi par un cardiologue et l'administration prophylactique d'une corticothérapie systémique (1-2 mg/kg) pendant 1 à 2 semaines en association avec l'imatinib devra être envisagée lors de l'instauration du traitement. Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, des hémorragies gastro-intestinales et intratumorales ont été rapportées sans qu'aucun facteur prédisposant n'ait été identifié. Puisqu'une augmentation de la vascularisation et une propension aux saignements font partie de la nature et l'évolution clinique de la maladie, des modalités standardisées de suivi et de prise en charge des hémorragies devront être prises pour tous les patients. Analyses biologiques : Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement : le traitement par Glivec dans la LMC a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est vraisemblablement liée au stade de la maladie traitée (plus fréquemment retrouvées chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique que chez ceux en phase chronique de la LMC). Le traitement peut alors être interrompu ou la dose réduite, selon les recommandations posologiques. Surveillance hépatique régulière. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition plasmatique à l'imatinib semble être supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée, la dose initiale recommandée : 400 mg/j. Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale devront être traités avec attention. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Substances actives pouvant **augmenter** les concentrations plasmatiques d'imatinib : Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine) pourraient diminuer le métabolisme de l'imatinib et augmenter ses concentrations plasmatiques. La prudence est donc recommandée. Substances actives pouvant **diminuer** les concentrations plasmatiques d'imatinib : Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, *Hypericum perforatum* (millepertuis)) pourraient augmenter le métabolisme de l'imatinib et diminuer ses concentrations plasmatiques avec potentiellement une augmentation du risque d'échec thérapeutique. L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée. **Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par Glivec :** Glivec, inhibiteur du CYP3A4, doit être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (ciclosporine ou pimozide). Glivec peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, c'est à dire les statines, etc.). La warfarine étant métabolisée par le CYP2C9, en cas de nécessité d'un anticoagulant, utiliser de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire. *In vitro*, Glivec inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 à des concentrations similaires à celles affectant l'activité du CYP3A4. Il ne semble pas nécessaire d'adapter les doses lorsque l'imatinib est administré avec des substrats du CYP2D6, toutefois la prudence est recommandée avec les substrats du CYP2D6 présentant une fenêtre thérapeutique étroite telle que le métoprolol. Chez les patients traités par métoprolol, la surveillance clinique devra être envisagée. *In vitro*, Glivec inhibe l'O-glycuroconjugaison du paracétamol (Ki = 58,5 µmol/l aux doses thérapeutiques). La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de Glivec et de paracétamol, en particulier, avec de fortes doses de paracétamol. Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par Glivec, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine. La prudence est recommandée. Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez ces patients. Chez les patients atteints de LAL Ph+, on dispose d'une expérience clinique de l'administration concomitante de Glivec avec une chimiothérapie, cependant les interactions médicamenteuses entre l'imatinib et les schémas thérapeutiques de chimiothérapie n'ont pas été clairement identifiés. Les effets indésirables de l'imatinib tels qu'une hépatotoxicité, une myélosuppression ou d'autres effets, peuvent augmenter et il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de la L-asparaginase pourrait être associée à une hépatotoxicité augmentée. Ainsi, l'administration de Glivec en association nécessite des précautions particulières. **Grossesse et allaitement :** Grossesse : N'ayant pas de données suffisamment pertinentes chez la femme enceinte, ne pas utiliser Glivec pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Si Glivec est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, conseiller une contraception efficace. Allaitement : Les femmes traitées par Glivec ne doivent pas allaiter. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** La prudence est recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines du fait d'effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels. **Effets indésirables :** L'arrêt du traitement au cours des études dans la LMC dû à des effets indésirables imputables au médicament a été observé chez 2,4% des patients nouvellement diagnostiqués, 4% des patients en phase chronique tardive après échec du traitement par l'interféron, 4% des patients en phase accélérée après échec du traitement par l'interféron et 5% des patients en crise blastique après échec du traitement par l'interféron. Dans les GIST, le produit étudié a été arrêté en raison d'effets indésirables imputables au médicament chez 4% des patients. Les effets indésirables ont été comparables dans toutes les indications, à 2 exceptions près. Chez les patients atteints de LMC il y a eu plus de myélosuppressions que chez ceux atteints de GIST, dû probablement à la maladie sous-jacente. Chez les patients atteints de GIST non resécables et/ou métastatiques, il y a eu des cas de saignements gastrointestinaux et intra-tumoraux. La localisation de la tumeur gastrointestinale peut avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux. Les saignements gastro-intestinaux et intra-tumoraux peuvent être sérieux et/ou fatals. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) pouvant être imputables à Glivec dans les 2 indications sont : nausées modérées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et rash. Des œdèmes superficiels ont très fréquemment été observés : œdèmes périorbitaux ou des membres inférieurs. Toutefois, ces œdèmes sont rarement sévères et sont contrôlés par des diurétiques, d'autres mesures symptomatiques ou en réduisant la dose de Glivec. Lorsque l'imatinib était associé à des doses élevées de chimiothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+, une toxicité hépatique transitoire se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie a été observée. Epanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, prise de poids rapide avec ou sans œdème superficiel ont été décrits dans le cadre de rétention hydrique , et habituellement contrôlés par l'interruption temporaire de Glivec et par l'utilisation de diurétiques et d'autres traitements symptomatiques appropriés. Cependant, certains de ces effets peuvent être graves voire mettre en jeu le pronostic vital. Les études cliniques menées chez l'enfant n'ont pas révélé de données de tolérance particulière à cette population. **Les effets indésirables :** Ils sont classés par organe et par ordre de fréquence : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, ≤ 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, ≤ 1/100), rare (≤ 1/1 000), indéterminée (la fréquence ne peut en être estimée). **Investigations :** *Très fréquent :* Prise de poids. *Fréquent :* Perte de poids. *Peu fréquent :* Augmentation de la créatininémie, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lacticodeshydrogénase, augmentation des phosphatases alcalines. *Rare :* Augmentation de l'amylasémie. **Affections cardiaques :** *Peu fréquent :* Palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive[1], oedème pulmonaire. *Rare :* Arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** *Très fréquent :* Neutropénie, thrombopénie, anémie. *Fréquent :* Pancytopénie, neutropénie fébrile. *Peu fréquent :* Thrombocythémie, lymphopénie, aplasie médullaire, eosinophilie, lymphadénopathie. *Rare :* Anémie hémolytique. **Affections du système nerveux :** *Très fréquent :* Céphalées[2]. *Fréquent :* Sensations vertigineuses, paresthésies, troubles du goût, hypoesthésie. *Peu fréquent :* Migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblement, hémorragie cérébrale. *Rare :* Hypertension intracrânienne, convulsions, névrite optique. **Affections oculaires :** *Fréquent :* Œdème des paupières, secrétions lacrymales augmentées, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, yeux secs, vision trouble. *Peu fréquent :* Irritation oculaire, douleur oculaire, oedème orbitaire, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, oedème maculaire. *Rare :* Cataracte, glaucome, œdème papillaire. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** *Peu fréquent :* Vertiges, acouphènes, perte auditive. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** *Fréquent :* Dyspnée, epistaxis, toux. *Peu fréquent :* Epanchement pleural[2], douleur pharyngolaryngée, pharyngite. *Rare :* Douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire. **Affections gastro-intestinales :** *Très fréquent :* Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale[4]. *Fréquent :* Flatulence, ballonnements, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse de la bouche, gastrite. *Peu fréquent :* Stomatite, mucite, hémorragie gastro-intestinale[5], éructation, méléna, œsophagite, ascite, ulcère gastrique, hématémèse, chéilite, dysphagie, pancréatite. *Rare :* Colite, ileus, affection abdominale inflammatoire. **Affections du rein et des voies urinaires :** *Peu fréquent :* Douleur rénale, hématurie, insuffisance rénale aiguë, pollakiurie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Très fréquent :* Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash. *Fréquent :* Prurit, œdème de la face, peau sèche, érythème, alopécie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité. *Peu fréquent :* Rash pustuleux, contusion, hypersudation, urticaire, ecchymose, tendance augmentée aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, ongles cassants, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, hyperpigmentation cutanée, éruption bulleuse. *Rare :* Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, œdème de Quincke, rash vésiculaire, érythème polymorphe, vascularite leucocyclasique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthèmateuse aiguë généralisée. **Affections musculosquelettiques et systémiques :** *Très fréquent :* Crampes et spasmes musculaires, douleurs musculosquelettiques incluant les myalgies, arthralgies, douleurs osseuses[6]. *Fréquent :* Gonflement des articulations. *Fréquent :* Raideur articulaire et musculaire. *Rare :* Faiblesse musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** *Fréquent :* Anorexie. *Peu fréquent :* Hypokaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie. *Rare :* Hyperkaliémie, hypomagnésémie. **Infections et infestations :** *Peu fréquent :* Zona, herpès simplex, inflammation nasopharyngée, pneumonie[7], sinusite, cellulites, infection des voies respiratoires hautes, influenza, infection des voies urinaires, gastroentérite, septicémie. *Rare :* Infection fongique. **Affections vasculaires[8] :** *Fréquent :* Bouffées vasomotrices, hémorragie. *Peu fréquent :* Hypertension, hématome, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Très fréquent :* Rétention hydrique et œdème, fatigue. *Fréquent :* Faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité. *Peu fréquent :* Douleur thoracique, malaise. **Affections hépatobiliaires :** *Fréquent :* Elévation des enzymes hépatiques. *Peu fréquent :* Hyperbilirubinémie, hépatite, ictère. *Rare :* Insuffisance hépatique[9], nécrose hépatique. **Affections des organes de reproduction et du sein :** *Peu fréquent :* Gynécomastie, dysfonctionnement érectile, ménorragie, menstruation irregulière, troubles sexuels, douleur des mammelons, gonflement des seins, œdème du scrotum. *Rare :* Corps jaune hémorragique, kyste ovarien hémorragique. **Affections psychiatriques :** *Fréquent :* Insomnie. *Peu fréquent :* Dépression, diminution de libido, anxiété. *Rare :* Confusion. 1. Sur une base « patient- année », les effets cardiaques incluant l'insuffisance cardiaque congestive ont été plus fréquemment observés chez les patients ayant une LMC en transformation que chez ceux ayant une LMC en phase chronique. 2. Les céphalées ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST. 3. L'épanchement pleural a été rapporté plus fréquemment chez les patients atteints de GIST et les patients ayant une LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique) que chez les patients en phase chronique. 4+5. Les douleurs abdominales et les hémorragies gastro-intestinales ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST. 6. Les douleurs musculosquelettiques et les effets reliés à ces douleurs ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints de LMC que chez les patients atteints de GIST. 7. La pneumonie a été le plus fréquemment observée chez les patients atteints de LMC en transformation et les patients atteints de GIST. 8. Les bouffées vasomotrices ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST et les saignements (hématomes et hémorragies) ont été le plus fréquemment observés chez les patients atteints de GIST et les patients atteints de LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique). 9. Des cas mortels d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été rapportés. **Effets indésirables des rapports établis après commercialisation : Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) :** *Indéterminée :* Hémorragie tumorale, nécrose tumorale. **Affections du système immunitaire :** *Indéterminée :* Choc anaphylactique. **Affections cardiaques :** *Indéterminée :* Péricardite, tamponnade. **Affections du système nerveux :** *Indéterminée :* Œdème cérébral. **Affections oculaires :** *Indéterminée :* Hémorragie du corps vitré. **Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales :** *Indéterminée :* Insuffisance respiratoire aiguë[1], maladie pulmonaire interstitielle. **Affections gastro-intestinales :** *Indéterminée :* Ileus/ obstruction intestinale, perforation gastro-intestinale, diverticulite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Indéterminée :* Kératose lichenoïde, lichen plan. *Indéterminée :* Nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculosquelettiques et systémiques :** *Indéterminée :* Nécrose avasculaire/nécrose de la hanche. **Affections vasculaires :** *Indéterminée :* Thrombose/embolie. 1. des cas mortels ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie, présentant des infections sévères, des neutropénies sévères avec d'autres troubles cliniques concomitants sévères. Anomalies biologiques : *Paramètres hématologiques :* Dans les LMC, des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques avec une fréquence plus élevée aux fortes doses ≥ 750 mg (étude de phase I). Cependant, la survenue des cytopénies dépendait aussi nettement du stade de la maladie : la fréquence des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 ou 4 (PN < 1,0 x10^9/l ; taux de plaquettes < 50 x10^9/l) étant 4 à 6 fois plus élevée dans les LMC en crise blastique ou en phase accélérée (respectivement 59-64 % pour les neutropénies et 44-63 % pour les thrombopénies) que dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées (16,7 % de neutropénie et 8,9 % de thrombopénie). Dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées, les neutropénies et les thrombopénies de grade 4 (PN < 0,5 x10^9/l ; plaquettes < 10 x10^9/l) ont été observées chez 3,6 % et <1 % des patients respectivement. La durée médiane des épisodes de neutropénie est habituellement de l'ordre de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines pour les épisodes de thrombopénie. Ces événements peuvent être habituellement contrôlés soit par une réduction de la dose soit par une interruption du traitement par Glivec, mais peuvent dans de rares cas conduire à une interruption définitive du traitement. En pédiatrie, chez les enfants atteints de LMC, les toxicités les plus fréquemment observées étaient des cytopénies de grade 3 ou 4 incluant des neutropénies, des thrombocytopénies et des anémies. Elles surviennent principalement dans les premiers mois de traitement. Dans l'étude menée chez des patients atteints de GIST non resécables et/ou métastatiques, une anémie de grade 3 ou 4 a été rapportée respectivement chez 5,4 % et 0,7 % des patients. Ces cas d'anémies pouvaient être liés à un saignement gastro-intestinal ou intra-tumoral, au moins chez certains de ces patients. Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été rapportées respectivement chez 7,5 % et 2,7 % des patients et une thrombopénie de grade 3 chez 0,7 % des patients. Aucun patient n'a développé de thrombopénie de grade 4. Des diminutions du nombre de leucocytes et de neutrophiles ont principalement été observées au cours des six premières semaines du traitement, les valeurs demeurant relativement stables par la suite. *Paramètres biochimiques :* Des augmentations importantes des transaminases (< 5 %) ou de la bilirubine (< 1 %) ont été observées chez des patients atteints de LMC et ont habituellement été contrôlées par une réduction de la dose ou une interruption du traitement (la durée médiane de ces épisodes était d'environ une semaine). Le traitement a été interrompu définitivement en raison d'anomalies biologiques hépatiques chez moins de 1% des patients atteints de LMC. Chez les patients atteints de GIST (étude B2222) on a observé 6,8% d'augmentations de grade 3 à 4 des ALAT (alanine aminotransférase) et 4,8% d'augmentations de grade 3 à 4 des ASAT (aspartate aminotransférase). L'augmentation de la bilirubine était inférieure à 3% des patients. Il y a eu des cas d'hépatite cytolytique et cholestatique et de défaillance hépatique. Dans certains cas l'issue fut fatale, notamment pour un patient sous dose élevée de paracétamol. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de protéine-tyrosine kinase. Code ATC : L01XE01. Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en hématologie, en oncologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. EU/1/01/198/008 (2003, révisée 29.04.09) : 60 comprimés pelliculés dosés à 100 mg ; CIP : 362 247.5. Prix : 1 272,16 €. EU/1/01/198/010 (2003, révisée 29.04.09) : 30 comprimés pelliculés dosés à 400 mg ; CIP : 362 249.8. Prix : 2 518,67 €. Remb. Séc. soc. à 100 % et agréé Collec. Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - ROYAUME UNI. Exploitant : **Novartis Pharma S.A.S** - 2 et 4, rue Lionel Terray - 92500 Rueil-Malmaison - Tél : 01.55.47.60.00 - Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00. icm.phfr@novartis.com - FMI065-16. **"Pour une information complète, consulter le texte intégral du résumé des caractéristiques du produit, soit sur le site internet de l'Afssaps si disponible, soit sur demande auprès du laboratoire."**

NOUVELLE INDICATION

TRAITEMENT ADJUVANT DES GIST

Glivec® est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive.

Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.

Chez l'adulte, l'efficacité de Glivec® est basée sur la survie sans rechute dans le traitement adjuvant des GIST. A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie, pour ces maladies.

glivec®

imatinib

Continue d'écrire l'histoire des GIST

NOVARTIS ONCOLOGIE

GLIVEC 100 mg GLIVEC 400 mg (imatinib) comprimés pelliculés. FORME, PRÉSENTATIONS ET COMPOSITION : Comprimés dosés à 100 mg (boîte de 60) et à 400 mg (boîte de 30) d'imatinib (sous forme de mésilate). **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Glivec est indiqué dans le traitement : • des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention. • des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique. • des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie. • des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie. • des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor). • des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRα. L'effet de Glivec sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été évalué. Glivec est indiqué dans : • le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques. • le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités. • le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical. Chez l'adulte et les patients pédiatriques, l'efficacité de Glivec est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC, sur les taux de réponses hématologique et cytogénétique des LAL Ph+, des SMD/SMP, sur les taux de réponses hématologiques des SHE/LCE et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les GIST non résécables et/ou métastatiques et les DFSP et la survie sans rechute dans le traitement adjuvant des GIST. L'expérience avec Glivec chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée. A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie, pour ces maladies. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des hémopathies malignes ou des sarcomes. Glivec 100 mg : pour les doses de 400 mg et plus (voir les recommandations de doses ci-dessous), un comprimé à 400 mg (non sécable) est disponible. Glivec 400 mg : pour les doses autres que 400 mg et 800 mg (voir les recommandations de doses ci-dessous), un comprimé sécable à 100 mg est disponible. Administrer par voie orale avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritations gastrointestinales. Pour les doses de 400 mg ou 600 mg administrer en 1 prise /j, pour la dose journalière de 800 mg 2 prises de 400 mg /j, matin et soir. Si impossibilité d'avaler les comprimés pelliculés, disperser ces comprimés dans un verre d'eau minérale ou de jus de pomme. La suspension devra être administrée immédiatement après désagrégation complète du (des) comprimé(s). Posologie dans la LMC chez l'adulte : • Phase chronique de LMC : 400 mg/j. CTJ : 83,96 € (1 comp à 400 mg). • Phase accélérée : 600 mg/j. CTJ : 126,36 € (1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg). • Crise blastique : 600 mg/j. CTJ : 126,36 € (1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg). Durée du traitement : dans les études cliniques, le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié. En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose peut être envisagée, de 400 mg à 600 mg ou 800 mg (CTJ : 83,96 à 126,36 € ou 167,91 € - 1 comp à 400 mg à 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg ou à 2 comprimés à 400 mg), chez les patients en phase chronique, ou de 600 mg à un maximum de 800 mg (en deux prises de 400 mg par jour) (CTJ : 126,36 à 167,91 € - 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg à 2 comp à 400 mg) chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique, dans les circonstances suivantes : évolution de la maladie (à tout moment), absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de 3 mois de traitement, absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement, ou perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique obtenue auparavant. Surveillance étroite des patients après augmentation de la dose du fait d'une incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses. Posologie dans la LMC chez l'enfant : Etablir la posologie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). La dose journalière recommandée est de 340 mg/m² dans la LMC en phase chronique et dans la LMC en phase avancée (ne doit pas dépasser une dose totale de 800 mg). Pas de donnée chez l'enfant de moins de 2 ans. L'augmentation de doses de 340 mg/m² jusqu'à 570 mg/m² par jour (sans dépasser la dose totale de 800 mg) peut être envisagée chez l'enfant en l'absence d'effets indésirables graves et de neutropénie ou thrombopénie sévères non liées à la leucémie dans les circonstances suivantes : progression de la maladie (à n'importe quel moment) ; absence de réponse hématologique satisfaisante après au moins 3 mois de traitement ; absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement ; ou perte d'une réponse hématologique et/ou cytogénétique antérieure. Surveillance attentive au cours des escalades de doses compte tenu du risque accru d'effets indésirables à des doses plus élevées. Posologie dans les LAL Ph+ : 600 mg/j. CTJ : 126,36 € (1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg). Schéma thérapeutique : Glivec s'est montré efficace et sûr lorsqu'il est administré à 600 mg/j en association à une chimiothérapie d'induction, de consolidation et d'entretien utilisée dans les LAL Ph+ nouvellement diagnostiquées de l'adulte. La durée de traitement varie en fonction du traitement appliqué, mais généralement les traitements prolongés ont fourni de meilleurs résultats. Chez les patients adultes atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, une monothérapie par Glivec à la dose de 600 mg/j est sure, efficace et peut être poursuivie jusqu'à la progression de la maladie. CTJ : 126,36 € (1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg). Posologie dans les SMD/SMP : La posologie recommandée : 400 mg/j. CTJ : 83,96 € (1 comp à 400 mg). La durée de traitement : dans l'étude clinique, le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 47 mois (24 jours à 60 mois). Posologie dans les SHE/LCE : La dose recommandée : 100 mg/j. CTJ : 21,20 € (1 comp à 100 mg). Une augmentation de dose de 100 mg à 400 mg chez ces patients peut être envisagée si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est bénéfique pour le patient. Posologie dans les GIST : Patients atteints

T5773 Déc. 2009.

Evaluation de l'état nutritionnel du patient souffrant du cancer : outil pour le clinicien

SAMI ANTOUN

Département Interdisciplinaire des soins de support - IGR Villejuif

Introduction

La dénutrition s'accompagne d'une réduction de la fonction d'organe, d'une altération de l'état immunitaire et d'une diminution de la force musculaire. En cancérologie, ceci se traduit par une mortalité et une morbidité plus importante, par des complications post opératoires plus nombreuses, par une altération de la qualité de vie et par une toxicité plus élevée de la chimiothérapie et radiothérapie [1,2]. La dénutrition ne peut donc plus être ignorée et sa prise en charge doit faire partie de la « stratégie » du traitement du cancer. Il est donc important d'avoir les outils pour une évaluation précise du statut nutritionnel.

Points importants

La relation entre la dénutrition et la toxicité du traitement n'est pas sans conséquences.
En effet, ceci peut avoir un impact sur la dose totale reçue avec la nécessité de diminuer les posologies (ou les séances de radiothérapie) et peut être, par ce biais, une moins bonne efficacité des traitements anticancéreux.

Paramètres à rechercher pour évaluer le statut nutritionnel

Il est important de faire la différence entre « l'évaluation du statut nutritionnel » et la « détection de la dénutrition ». La détection est un processus de courte durée, effectué par un personnel non qualifié ou par le patient lui-même et dont l'objectif est de mettre en évidence des anomalies qui sans cela, ne seraient pas détectées [3]. L'évaluation quant à elle, est comparable à une consultation médicale avec une analyse et une synthèse des informations. Elle tient compte non seulement des paramètres nutritionnels mais d'un ensemble de données dont l'anamnèse, les résultats des examens cliniques, biologiques et les données de l'imagerie.

Chez le patient suivi pour cancer la dénutrition n'est pas seulement liée à la diminution des apports, l'inter action de la tumeur avec l'hôte a un rôle important. L'évaluation de la dénutrition doit donc intégrer ces deux paramètres. Le problème de la dénutrition en cancérologie ne se limite pas à un problème de « balance », de déficit entre les entrées et les besoins. La définition de la dénutrition telle qu'elle est proposée par Soters et al.[4], permet de mettre en exergue les items importants à rechercher pour l'évaluation du statut nutritionnel. La définition proposée par ces auteurs est pertinente : « la dénutrition est un état **subaigu ou chronique (b)** dans lequel une association, à des degrés divers, d'un **déséquilibre nutritionnel (c)** (qu'il soit en excès ou en défaut) à une **activité inflammatoire (d)**, est responsable d'une **modification de la composition corporelle (a)** et d'une **diminution des fonctions d'organes (e)** ». Tous les éléments importants de l'évaluation du statut nutritionnel sont présents dans cette définition de la dénutrition.

- **évaluation de la composition corporelle (a)** ; paramètres anthropométriques et critères nutritionnels au moment de l'expertise : ceux ci peuvent être analysés par des paramètres cliniques (poids, indice de masse corporelle IMC (poids/taille^2), perte de poids) ou bien biologiques (albumine (Alb), transthyrétine). Le problème est rendu encore plus complexe par la diversité des valeurs seuils utilisés dans la littérature pour définir la dénutrition *(Tableau 1)*.

	Valeur la plus souvent utilisée	Autres valeurs retrouvées dans la littérature	Valeur provenant d'organismes officiels français*	Valeur fournie par un collège d'experts
Indice de Masse corporelle (kg/m^2)	≤18,5	≤20	≤17 (<21)	
Perte de poids (%)	≥10% en 6 mois	≥10% ≥15% ≥20%**	≥10%, ≥5% en 1 mois, (≥10% en 6 mois), (≥5% en 1 mois)	≥5% en 12 mois
Albuminémie (g/l)	<35		<30, (<35)	<32
Transthyrétinémie (mg/l)	<180		<110, (≤110)	
CRP (mg/l)	>10			>5

*Haute Autorité de la Santé 2007, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé 2003, ** Société savante de chirurgie, ( ) sujet âgé

Tableau 1 :
Valeurs seuils des différents paramètres nutritionnels utilisés pour définir une dénutrition

Points importants

En fait l'évaluation du statut nutritionnel doit répondre à 4 questions *(Figure 1)* :
- Quelle est la situation actuelle ? (perte de poids, IMC, Albumine)
- La situation est elle stable ? Evolution dans le temps (1 mois, 6 mois)
- La situation peut elle s'aggraver ? Quel est le niveau d'apport énergétique ? (qualitatif ou <1500 kcal/j)
- La pathologie du patient peut-elle aggraver la dénutrition ? (CRP)

- **Un état subaigu ou chronique (b) :** notion d'évolution dans le temps : vitesse d'amaigrissement, perte de poids récente. Un amaigrissement de 10% du poids habituel en un mois n'a pas les mêmes conséquences que s'il se produit en 6 mois.

- **Un déséquilibre nutritionnel (c) :** notion du niveau d'apport énergétique : la dénutrition ne peut que s'aggraver si la prise de nutriments par voie orale est inférieure à un certain niveau énergétique estimé à 1500 kcal/j (équivalent à 65 % des besoins)[5]. Il est donc important d'avoir une évaluation du niveau d'apport spontané énergétique et protéique que celle-ci soit faite d'une manière qualitative (je mange moins, plus ou la même chose que d'habitude) ou bien quantitative par le recueil prospectif des apports alimentaires.

- **Une activité inflammatoire (d) :** rôle de la pathologie sous jacente : l'activité inflammatoire est elle aussi responsable d'une diminution de la masse cellulaire active. La persistance d'un facteur protéolytique (tumeur en évolution, pathologie infectieuse, certaines chimiothérapies, corticothérapie) va aggraver la dénutrition. Certains utilisent pour approcher cette évaluation les marqueurs biologiques de l'inflammation : C Reactive Protein (CRP) ou bien Interleukine 6[6].

Points importants

L'éventuelle réversibilité par un traitement nutritionnel doit faire rechercher les facteurs responsables d'une diminution des apports alimentaires (syndrome dépressif, douleur, obstacles mécaniques, troubles du goût, mucite..).

L'analyse de ces paramètres de « base » par Fearon et al.[5], est intéressante. En effet, ils ont évalué trois de ces critères (amaigrissement ≥10%, apports caloriques ≤1500kcal/j et CRP ≥10 mg/l) en fonction des conséquences fonctionnelles : force musculaire (mesurée par la force de préhension), qualité de vie (mesuré par le questionnaire européen QLQ C-30) et état général (Score de Karnofsky KPS). L'analyse de deux des 3 critères, quels qu'ils soient et contrairement à la perte de poids quand elle est prise isolément, a réussi à identifier les patients avec un risque élevé de mauvais pronostic (diminution de la qualité de vie, diminution de la force musculaire).

Scores plus complexes

Des scores un peu plus complexes sont souvent proposés. Leur emploi, en pratique quotidienne est à réserver pour des équipes qui ont l'habitude de les utiliser et/ou dans le cadre de la recherche clinique :
- Nutritional risk index (NRI= 1,519 x albuminémie (g/l) + 41,7 x (poids actuel/poids habituel)

• Glasgow prognostic score (GPS) : GPS à 0 (Alb > 35 g/l et CRP< 10 mg/l), GPS à 1 (Alb < 35 g/l ou CRP< 10 mg/l), GPS à 2 (Alb < 35 g/l et CRP> 10 mg/l)
• PINI (pronostic inflammatory nutritional index) [orosomucoïde (alpha1-Acid Glycoprotein) x C-Reactive Protein (CRP)/Albumin x Transthyretin]

Intégrer l'évaluation du statut nutritionnel dans le projet thérapeutique

Dans la définition de Soters et al [4], on retrouve un élément important de l'évaluation nutritionnelle : c'est celui de la *diminution de la fonction d'organes* (e). Toute évaluation nutritionnelle doit comporter une analyse des conséquences de la dénutrition. L'étude de Geisler et al [7], est un exemple intéressant d'intégration des conséquences du statut nutritionnel dans la décision thérapeutique des cancers de l'ovaire. La relation étroite entre les complications post-opératoires chez les patients sévèrement dénutris (61,5%) a modifié la prise en charge des patientes. Les auteurs proposent dans leur algorithme décisionnel une chimiothérapie première, une amélioration du statut nutritionnel (rendu possible par la diminution de la masse tumorale) et dans un second temps une intervention chirurgicale. Ces patientes sévèrement dénutris et à haut risque de complications bénéficiaient antérieurement, d'une chirurgie de première intention. Bien que ne faisant pas partie des paramètres nutritionnels, l'analyse du retentissement sur le pronostic du patient est un élément clef de l'évaluation nutritionnelle : capacité physique, qualité de vie, force musculaire.

Problématique nouvelle

L'évolution des habitudes alimentaires dans nos sociétés occidentales, avec une estimation de 30% de patients en surcharge pondérale et la relation de plus en plus décrite entre le développement de certains cancers et l'obésité, font qu'un nombre croissant de patients va être en surpoids au moment de la découverte de leur cancer. La présence chez un même patient d'une surcharge pondérale avec une diminution de la masse musculaire ne sera plus exceptionnelle en oncologie. Il faut signaler que cette diminution de la masse musculaire au cours de l'obésité n'est pas sans conséquence, et qu'elle est associée à une survie diminuée de 10 mois chez des patients suivis pour cancers colorectaux et pulmonaires [10].

Intégrer des techniques d'analyse de la composition corporelle dans l'évaluation nutritionnelle est la prochaine étape dans la prise en charge en oncologie.

Conclusion

Le suivi de la courbe de poids et la recherche de la perte de poids reste « la pierre angulaire » de l'évaluation nutritionnelle. L'albuminémie qui dépend à la fois des statuts nutritionnels et inflammatoires, est un marqueur pronostique intéressant à doser au cours de la réalisation du bilan biologique.
L'évaluation des apports énergétiques (quelle soit quantitative faite par un diététicien ou bien qualitative par le patient lui-même), est nécessaire en oncologie. Cette recherche est d'autant plus importante que les étiologies sont potentiellement réversibles par une assistance nutritionnelle.
L'activité inflammatoire (CRP) n'est pas un paramètre nutritionnel, au sens strict du terme, mais son intrication étroite avec le statut nutritionnel, la masse cellulaire active et la masse musculaire, fait que sa mesure doit faire partie des outils d'évaluation. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. *Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies. Eur J Cancer 1998; 34:503-509.*
2. *Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-Fluorouracil-based chemotherapy toxicity. Clin Cancer Res 2007; 13:3264-3268.*
3. *Elia M, Zellipour L, Stratton RJ. To screen or not to screen for adult malnutrition? Clin Nutr 2005; 24:867-884.*
4. *Soeters PB, Reijven PLM, van Bokhorst-de van der Shueren MA et al. A rational approach to nutritional assessment. Clin Nutr 2008; 27:706-716.*
5. *Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduce food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr 2006; 83:1345-1350.*
6. *Evans WJ, Morley JE, Argilès J, et al. Cachexia : a new definition. Clinical Nutrition. Clin Nutr 2008; 27:793-799.*
7. *Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, et al. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2007; 1:128-131.*
8. *Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumors of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population based study. Lancet Oncol 2008; 9:629-635.*

Abstral® : nouveau comprimé de fentanyl

ARNAUD LEYS

Institut de cancérologie Gustave Roussy - Villejuif

Abstral®, une innovation dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques (ADP) liés au cancer.

Issu d'une technologie brevetée, Abstral® est un nouveau comprimé de fentanyl à dissolution rapide administré par voie sublinguale qui associe un caractère non invasif à un passage rapide du principe actif dans la circulation.

Le fentanyl est un opioïde qui est environ cent fois plus puissant que la morphine et qui se caractérise par une action antalgique rapide de l'ordre de quinze minutes.

La technologie innovante d'Abstral® se déroule en 3 étapes successives :
- la première consiste en une désintégration en unités ordonnées,
- la deuxième en une dissolution au contact de la muqueuse
- et la troisième en une absorption rapide grâce à la propriété lipophile du fentanyl.

Abstral® est disponible en 6 dosages : cent, deux cent, trois cent, quatre cent, six cent , huit cent microgrammes et est conditionné en boîtes de 10 et 30 comprimés.
Abstral® est indiqué dans le traitement des ADP chez des patients adultes recevant au moins 60 mg de morphine per os par jour ou un autre morphinique à dose équianalgésique. La dose initiale est de 100 microgrammes et la consommation doit être limitée à quatre doses d'Abstral® par jour.
Si une analgésie adéquate n'est pas obtenue dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration du comprimé sublingual, un deuxième comprimé sublingual de 100 µg peut être administré.
Si les deux comprimés sublinguaux de 100 µg ne permettent pas d'obtenir un soulagement adéquat de la douleur, le passage au dosage immédiatement supérieur doit être envisagé.

Son prix est de cinq euros quatre-vingt huit hors taxe quel que soit le dosage.

Abstral® a reçu l'agrément de l'HAS pour une dispensation à l'hôpital et en ville, il est sorti en Juillet 2009.
Les médecins spécialistes comme les médecins généralistes peuvent le prescrire. Sa prescription est limitée à vingt-huit jours comme pour tous les stupéfiants et sa délivrance à sept jours.

Chaque année en France, 700 000 patients sont traités pour un cancer et 320 000 nouveaux cas sont diagnostiqués.
Les accès douloureux paroxystiques concernent 50 à 64% des patients. ■

Source communiqué presse laboratoire Astrakan, Douleurs chroniques, accès douloureux paroxystiques (ADP) : les challenges. L Labreze, T Delorme, P poulain Revue Douleurs Vol 10 N° 4 , 185-191.

Conflits d'intérêts : aucun

Abonnez-vous maintenant à...

RéfleXions

en Médecine Oncologique

Votre revue de FMC en oncologie vous propose pour l'année 2010

- Congrès internationaux
- Rencontre avec l'industrie
- Agenda

Dossiers

- **10 Dossiers thématiques**

pour

- **10 Parutions annuelles** (Hors Juillet et Aout)

+ les numéros spéciaux

Rubriques

- **Innovations thérapeutiques** (5 fois par an)
- **Savoir prescrire** (8 fois par an)
- **Psycho-oncologie** (5 fois par an)
- **L'article du mois** (6 fois par an)
- **Conduites à tenir** (6 fois par an)
- **Soins du support** (8 fois par an)
- **Soins infirmiers** (5 fois par an)

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an.

RéfleXions en Médecine Oncologique

Déductible de vos frais professionnels

4 Crédits FMC par an

Médecin	☐ 1 an : 50 €	☐ 2 ans : 80 €
Institution	☐ 1 an : 70 €	☐ 2 ans : 120 €
Interne/Etudiant (joindre un justificatif)	☐ 1 an : 30 €	☐ 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	☐ 1 an : 63 €	☐ 2 ans : 100 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Email : .....

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

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

Cryptogramme : |_|_|_| Date d'expiration : |_|_|_|_|

Signature :

Créditez votre FMC : Abonnez-vous

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

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

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

Actualités Aromasine® à la SABCS

Lors du congrès de la SABCS (*San Antonio Breast Cancer Symposium*) ont été présentées :

• **Les données actualisées de l'étude pivot IES avec Aromasine®** (Intergroup Exemestane Study) obtenues après 91 mois de suivi des patientes.
Les résultats montrent que les patientes ER+/ER inconnu, traitées par Aromasine® après 2,5 ans de traitement par tamoxifène, présentent une réduction de 19% du risque de récidive (BCFS, breast cancer free survival), comparativement aux femmes traitées 5 ans en continu par tamoxifène.
Cette stratégie de "switch" par Aromasine® est associée à une amélioration significative de la survie globale (OS, overall survival).

• **Les données actualisées de l'étude TEAM après 5 ans de traitement par Aromasine®.**
Il n'a pas été observé de différence en terme de survie sans récidive (DFS, disease free survival) chez les patientes traitées 5 ans par Aromasine® comparativement à celles traitées pendant 2 à 3 ans par tamoxifène puis par Aromasine®.

D'après un communiqué de presse Pfizer

Doxorubicine Transdrug® : amélioration significative de la durée de survie des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé

Doxorubicine Transdrug® est un traitement sous forme de nanoparticules administrées par voie intra-artérielle qui a obtenu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis. Il est évalué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé.

L'essai de phase II montre un taux de survie de 88,9% après 18 mois de traitement chez les malades ayant reçu les trois injections de Doxorubicine Transdrug® par voie artérielle hépatique tel que prévu dans le protocole. Ce résultat est clairement plus élevé que le taux de 54,5% observé chez les malades ayant reçu le traitement standard (en général une chimioembolisation contenant un cytotoxine administré par voie artérielle hépatique).

Sur la base de ces résultats, BioAlliance Pharma souhaite développer de nouvelles approches avec Doxorubicine Transdrugs® tout en diminuant les effets secondaires respiratoires qui avaient conduit à la suspension de l'essai.

D'après un communiqué de presse de BioAlliance Pharma

Roche partenaire de l'INCa dans le programme international de recherche sur le séquençage complet du génome des cancers

Face à la complexité et à l'hétérogénéité des cancers, les progrès dans les mois et années à venir passeront par la compréhension des bases moléculaires des cancers, étape indispensable pour améliorer le diagnostic et le traitement.

Leader mondial dans le domaine de l'oncologie, **Roche s'engage auprès de l'Institut National du Cancer dans un programme international ambitieux : séquencer intégralement le génome des 50 types ou sous-types de cancers les plus fréquents à travers le monde**. L'INCa pilote la participation française au programme académique international de séquençage initié par le Consortium international ICGC – « *International Cancer Genome Consortium* ».

Dans le cadre de ce programme, Roche financera le projet de séquençage du cancer du sein HER-2+, à hauteur de 5 millions d'euros. Cette alliance public / privé représente le plus important partenariat du *Réseau Français de Recherche Roche*, aussi bien en termes de retombées scientifiques attendues que d'engagement financier.

Les apports attendus de la génomique des cancers

Identifier les changements dans le génome des tumeurs et les variations des génomes des individus permettra:
• de comprendre les cancers
• de comprendre la prédisposition aux cancers
• de donner des indications sur le pronostic et sur la réponse aux traitements
• d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques
• de sélectionner les traitements en fonction du profil génomique de la tumeur à médecine personnalisée.

D'après un communiqué de presse de Roche

Rôle pivot du grade tumoral dans les décisions de chimiothérapies (SABCS)

L'Institut Paoli Calmette et Ipsogen ont présenté une nouvelle étude soutenant le rôle pivot du grade tumoral dans les décisions de chimiothérapie au 32ème Symposium Annuel Cancer du Sein de San Antonio.

Cette étude renforce le rôle du grade tumoral comme facteur le plus contributif dans la décision de chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs du sein N-/M-, avec la taille de la tumeur.

Il s'agit d'une étude rétrospective du registre clinique du centre, utilisant des méthodes statistiques de type arbre de classification. Les caractéristiques descriptives des patients et de leur tumeur prises en comptes pour une éventuelle décision de chimiothérapie ont été analysées pour 5854 patientes présentant un cancer du sein invasif, ganglion-négatif et sans métastase (N-/M-), et incluses dans le registre entre 1999 et 2005
Les résultats de cette étude indiquent que le grade tumoral est, avec la taille de la tumeur, le facteur le plus contributif dans la décision de chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs du sein N-/M-. La hiérarchie des facteurs de décision est remarquablement stable sur la période analysée, malgré l'adjonction progressive au cours du temps de nouveaux tests ou analyses anatomopathologiques.

Profileur de cancers, **IPSOGEN** développe et commercialise des tests de diagnostic moléculaire conçus pour cartographier les maladies et pour guider la décision des cliniciens et de leurs patients tout au long de leur chemin thérapeutique.
Avec déjà plus de 80 références produits utilisées en routine dans plus de 50 pays pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de milliers de malades atteints de leucémies, IPSOGEN s'engage aujourd'hui dans les cancers du sein avec un objectif : fournir les informations diagnostiques encore inaccessibles.

***Réf.** : Session Posters 2, Abstract # 2089 : Real-life implementation of treatment guidelines for adjuvant chemotherapy in invasive breast cancer: retrospective analysis of a large single centre 10-year database.*
***Auteurs :** Jean-Marie Boher, Jean-Marc Extra, Jacques Camerlo, Carole Tarpin, Emmanuelle Charaffe-Jauffret, Eric Lambaudie, Agnes Tallet, Hélène Peyro-Saint-Paul, Patrice Viens.*

IPSOGEN/Vincent Fert - Tél : + 33 (0)4 9129 3090 - fert@ipsogen.com

D'après un communiqué de presse de Ipsogen

Sandostatine® LP réduit de 66 % le risque de progression de la maladie chez les patients porteurs de tumeurs endocrines de l'intestin grêle

L'étude publiée dans le *Journal of Clinical Oncology* [1] démontre l'efficacité antitumorale de Sandostatine® LP (acétate d'octréotide poudre pour suspension injectable, produit Novartis) chez les patients porteurs de tumeurs endocrines de l'intestin grêle (TED) bien différenciées à un stade avancé.

Les données de l'étude de phase III b PROMID (18 centres en Allemagne – 85 patients) montrent que Sandostatine® LP a plus que doublé le temps sans progression de la tumeur, avec une médiane de 14 mois contre six pour le placebo.

Le *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* s'est d'ores et déjà servi de ces données pour mettre à jours ses recommandations de prise en charge concernant les patients souffrant d'une TED bien différenciée à un stade avancé.

1. Journal of Clinical Oncology. Online August 24, 2009. http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.22.8510.

D'après un communiqué de presse de Novartis

Tasigna® obtient de meilleurs résultats que Glivec® dans la LMC à un stade précoce

Tasigna® s'est montré supérieur à Glivec® pour tous les critères d'efficacité thérapeutique définis dans le protocole, y compris la prévention de la progression de la Leucémie Myéloïde Chronique à 12 mois.

Après un suivi de 12 mois, le nombre de patients ayant progressé vers une phase accélérée ou blastique dans le bras Tasigna® 300 mg deux fois par jour était significativement moindre que dans le bras Glivec® 400 mg une fois par jour.

Tasigna® a été bien tolérée : les patients recevant 300 mg deux fois par jour ayant arrêté le traitement en raison d'événements indésirables étaient peu nombreux.

Ces résultats sont en faveur de Tasigna® comme traitement des patients nouvellement diagnostiqués avec une LMC Ph+. Novartis s'apprête à déposer des dossiers d'AMM dans le monde entier.

Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Philipp Le Coutre et al. Nilotinib Demonstrates Superior Efficacy Compared with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase : Results from the International Randomized Phase III ENESTnd Trial.

D'après un communiqué de presse de Novartis

NOTRE DÉFI : PLONGER AU PLUS PROFOND DES ORIGINES DE LA VIE POUR VAINCRE LE CANCER

- Une molécule sur le marché.
- Cinq nouvelles molécules en développement clinique.
- Une banque de 60.000 échantillons d'organismes issus des fonds sous-marins.

Pharma Mar
Grupo Zeltia

EMERGING

Traitement en monochimiothérapie et en polychimiothérapie ▲

CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

NAVELBINE® Oral

vinorelbine

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE* FORME PHARMACEUTIQUE : Capsule molle à 20 mg de couleur marron clair, marquée N20. Capsule molle à 30 mg de couleur rose, marquée N30. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : NAVELBINE® ORAL est indiqué en monochimiothérapie et en polychiomiothérapie dans le traitement du : cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein métastatique. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION* CONTRE-INDICATIONS : Ce médicament est contre-indiqué en cas de : hypersensibilité connue à la vinorelbine ou à d'autres vinca-alcaloïdes, pathologie digestive affectant l'absorption de manière importante, antécédent de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle, insuffisance hépatique sévère indépendante du processus tumoral, femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, au cours de la grossesse, allaitement, taux de neutrophiles inférieur à 1500/mm³ ou infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 semaines), en association avec le vaccin contre la fièvre jaune. Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et l'itraconazole. MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI* INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS* GROSSESSE ET ALLAITEMENT* EFFETS INDÉSIRABLES* SURDOSAGE* PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES* PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES* PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES* DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES* DONNÉES PHARMACEUTIQUES* LISTE DES EXCIPIENTS* DURÉE DE CONSERVATION* PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION* NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR* INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION, LA MANIPULATION ET L'ÉLIMINATION* TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : PIERRE FABRE MEDICAMENT - 45, place Abel Gance, 92100 Boulogne, FRANCE. Tél. : 0800.321.273 - Fax : 01.49.10.96.23 - Tél. Pharmacovigilance : 01.49.10.96.18. PRÉSENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE : 340093659484**5** : 1 capsule de 20 mg sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium). Prix : 70,45 euros. 340093659490**6** : 1 capsule de 30 mg sous plaquette thermoformée VC/PVDC/Aluminium). Prix : 103,02 euros. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : Mai 2008. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Un livret d'information et de suivi destiné au patient est fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Agréé aux collectivités et remboursement Sécurité Sociale à 100% en monochimiothérapie.

▲ Pour les indications en polychimiothérapie, agrément aux collectivités et remboursement sécurité sociale en cours d'étude.

NAVELBINE® : marque enregistrée de PIERRE FABRE MEDICAMENT. Médicament commercialisé par les Laboratoires PIERRE FABRE ONCOLOGIE.

* pour une information complète, se reporter au RCP du produit disponible sur le site : http://www.afssaps.fr

Pierre Fabre Médicament

Option K - 02/2009 - 788647